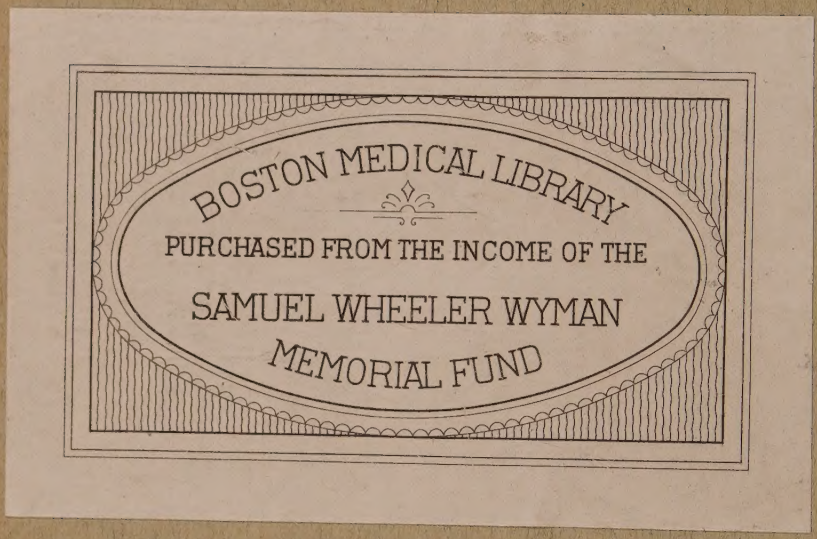
COUNTWAY LIBRARY
HC 516R P


BOSTON MEDICAL LIBRARY
PURCHASED FROM THE INCOME OF THE
SAMUEL WHEELER WYMAN
MEMORIAL FUND

Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten

II. Ergänzungsband

Herausgegeben von

Prof. Dr. Theodor Brugsch, Halle a. d. S.

(Zugleich: Ergebnisse der gesamten Medizin, Band XII)

Mit 102 teils mehrfarbigen Abbildungen im Text
und 7 Tafeln

29432

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN N24
FRIEDRICHSTRASSE 105 B

1928

WIEN I
MAHLERSTRASSE 4

Nachdruck der in diesem Werke enthaltenen Artikel sowie deren Übersetzung in fremde Sprachen ist nur mit Bewilligung der Verleger gestattet.

Alle Rechte, einschließlich des Rechtes der Übersetzung in die russische Sprache, vorbehalten.

Printed in Austria.
Copyright 1928 by Urban & Schwarzenberg, Berlin.
Druck: Christoph Reisser's Söhne, Wien V.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Lues congenita tarda.
Von Priv.-Doz. Dr. Walther Krantz, Köln 1
Mit 46 Abbildungen im Text.

Der Säure-Basen-Haushalt des gesunden und kranken Kindes.
Von Prof. Dr. Erwin Schiff, Berlin 59
Mit 4 Abbildungen im Text.

Über die therapeutische Verwendung lebender Bakterien beim Menschen.
Von Prof. Dr. C. R. Schlayer, Berlin 131

Der Stand der operativen Behandlung der gastrischen Krisen der Tabiker.
Von Priv.-Doz. Dr. Felix Mandl, Wien 147
Mit 5 Abbildungen im Text.

Die Chirurgie des Pankreas.
Von Geh.-Rat Prof. Dr. Werner Körte, Berlin 179
Mit 4 Abbildungen im Text.

Der Altersstar, seine Pathogenese und seine nichtoperative Behandlung.
Von Prof. Dr. August Siegrist, Bern 221
Mit 5 Abbildungen im Text.

Akute und chronische Darmkatarrhe.
Von Prof. Dr. Otto A. Rösler, Graz 237

Nieren- und Harnleitersteine.
Von Prof. Dr. Hans Rubritius, Wien 259

Die Person in der Medizin aus dem Gesichtspunkt der Kolloidchemie.
Von Geh.-Rat Prof. Dr. Friedrich Kraus, Berlin 295

Das primäre Glaukom.
Von Dr. Bruno Dohme, Potsdam 401
Mit 4 Abbildungen im Text.

Seite

Über die Entwicklung der Lehre von den Vitaminen und über die Rachitis als Avitaminose.

Von Priv.-Doz. Dr. Heinz Kürten, Halle a. d. S. 411

Mit 6 Abbildungen im Text.

Die Wirkungen muskulärer Arbeit beim Turnen und Sport auf die Organe des Kreislaufs (Zweiter Teil).

Von Prof. Dr. Hermann Rautmann, Freiburg i. Br. 439

Mit 4 Abbildungen im Text.

Die Lymphogranulomatose (*Hodgkin*sche Krankheit).

Von Dr. Paul Schmidt-Weyland, Leipzig 473

Mit 17 Abbildungen im Text und einer Tafel.

Der Beginn der Lungentuberkulose und ihre röntgenologische Diagnose.

Von Dr. Helmuth Ulrici, Sommerfeld-Osthavelland 507

Mit 7 Abbildungen im Text und 6 Tafeln.

Die Gallenfarbstoffbildung und die Pathogenese des Ikterus.

Von Prof. Dr. Carl Lewin, Berlin 545

Die Strahlenbehandlung der Schilddrüsenerkrankungen.

Von Priv.-Doz. Dr. Julius Rother, Berlin 595

LIBRARY

Lues congenita tarda.

Von Dr. med. **Walther Krantz,** Assistent an der Universitäts-Hautklinik, Köln (Direktor: Prof. Dr. *Zinsser*).

Mit 46 Abbildungen im Text.

Inhaltsübersicht.

Seite

Einleitung 1
Der allgemeine Habitus 4
Congenital syphilitische Schädelveränderungen 7
Die Veränderungen der Nasenform bei congenitaler Syphilis 8
Congenital syphilitische Veränderungen am Gaumen 14
Die Zahnstigmata 16
Die pathognomonische Bedeutung der Zahnveränderungen 28
Die Keratitis parenchymatosa 37
Die congenital syphilitische Schwerhörigkeit 39
Congenital syphilitische Veränderungen an den Knochen und Gelenken 41
Congenital syphilitische Hautnarben 46
Stigmata am Hoden 49
Die Drüsenschwellungen 50
Congenitale Spätsyphilis des Centralnervensystems 51
Die Familienanamnese 52
Die *Wassermann*sche Reaktion 54
Untersuchungsschema 57

Einleitung.

Die Späterscheinungen der congenitalen Syphilis, die ihrem Charakter nach denen der tertiären bei der erworbenen Syphilis im allgemeinen entsprechen und etwa vom 4. bis 5. Lebensjahre ab beobachtet werden, fassen wir heute unter der Bezeichnung Lues congenita tarda zusammen. Früher war der Begriff der Lues congenita tarda enger gefaßt; man verstand darunter Späterscheinungen bei congenital Syphilitischen, die in den ersten Lebensjahren keine Erscheinungen der Syphilis gezeigt hatten. Die Frage, ob Späterscheinungen der congenitalen Syphilis auftreten können, ohne daß Früherscheinungen vorhanden gewesen wären, hat eine eigene Literatur verursacht; für uns hat diese Frage ihr Interesse verloren und wir brauchen uns nicht mehr eingehender damit zu beschäftigen. Wir wissen heute, daß eine congenitale Syphilis zunächst ganz ohne oder ohne auffallende Symptome verlaufen kann und daß trotzdem nach jahrelanger, ja sogar jahrzehntelanger Latenz sich schwere Krankheitserscheinungen entwickeln können.

Die Erkenntnis, daß die congenitale Syphilis auch nach Jahrzehnten zu Krankheitserscheinungen führen kann, ist verhältnismäßig jung. Erst in der

zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts wurde — durch die Arbeiten von *Jonathan Hutchinson* und *Alfred Fournier* vor allen — die Grundlage dafür geschaffen. Sie sind die Klassiker auf diesem Gebiete. Aus scharfen klinischen Beobachtungen heraus entwickelten sie den Begriff der Lues congenita tarda, deckten die Zusammenhänge auf und lehrten die Merkmale kennen, welche die Diagnose ermöglichen. In überaus anschaulicher und eindringlicher Weise legten sie ihre Beobachtungen dar und begründeten ihre daraus gezogenen Schlüsse.

Die Erforschung der Syphilis hat seit dieser Zeit gewaltige Fortschritte gemacht: wir kennen heute den Erreger der Syphilis, wir verfügen über serologische Methoden, wir können mit der Syphilis experimentieren. Kurzum, wir können heute exakte Beweise führen, wo früher Zweifel an einzelnen Gliedern der Gedankenkette möglich waren. Wir müssen feststellen — und diese Feststellung sei besonders betont —, daß alle unsere neueren Erkenntnisse über die Syphilis nur die Richtigkeit der aus rein klinischen Beobachtungen abgeleiteten Anschauungen von *Hutchinson* und *Fournier* bestätigen. Damit erscheinen jene klassischen Arbeiten über die Lues congenita tarda nur noch bewundernswerter und es ist keine Übertreibung, zu sagen, daß das Studium dieser Arbeiten auch heute noch anregend und gewinnbringend ist, nicht zuletzt deshalb, weil sie uns, die wir heute die Laboratoriumsmethoden leicht überschätzen, so eindringlich zeigen, welche Erkenntnismöglichkeiten die unvoreingenommene, aber sorgfältige klinische Beobachtung zu bieten vermag. Die Schilderung der klinischen Erscheinungen der Lues congenita tarda, die von *Hutchinson* und *Fournier* gegeben wurde, ist in vielem bis heute unübertroffen geblieben und wenn ich im folgenden des öfteren auf diese ersten Beschreibungen zurückgreife und sie wörtlich anführe, so geschieht das nicht allein aus dem Gefühl der Verehrung und Hochachtung, sondern auch aus der Überzeugung, daß eine bessere Beschreibung einfach unmöglich ist. *Hutchinson* und *Fournier* mußten um die Anerkennung ihrer Anschauungen über die Lues congenita tarda kämpfen, heute haben sie die verdiente Anerkennung gefunden. Man könnte nun meinen, daß ihre Anschauungen Allgemeingut geworden seien und daß alle Ärzte aus ihren Lehren Nutzen zögen. Das trifft aber, wie die alltägliche Erfahrung zeigt, nur teilweise zu. Die Gründe dafür wollen wir hier nicht untersuchen. Nur eines sei nebenbei bemerkt: die *Hutchinson*sche Trias prägt sich als Schlagwort jedem Studenten ins Gedächtnis, aber manchem Arzte sind die klinischen Erscheinungen dieser Trias nicht so geläufig, daß er sie verwerten könnte. Das ist umsomehr zu bedauern, weil mit der Erkennung irgendeines Krankheitszustandes als congenitale Syphilis sehr viel, um nicht zu sagen alles, gewonnen ist. Gerade bei der Syphilis verfügen wir über sehr wirksame Heilmittel und wenn nur die richtige Diagnose gestellt wird, so ist der Erfolg der Behandlung sicher. Es gibt leider nicht viele Krankheiten, bei denen wir das mit gleicher Berechtigung sagen könnten, wie gerade bei der Syphilis. Wir sind nun weiter in der glücklichen Lage, eine Reihe von sicheren und untrüglichen Merkmalen zu kennen, welche unsere Aufmerksamkeit bei der Untersuchung irgendeines Kranken erregen und auf die congenitale Syphilis hinlenken müssen. Es braucht nicht erläutert zu werden, daß wir umsomehr und um so öfter Nutzen aus der Kenntnis dieser Merkmale ziehen werden, je geläufiger und vertrauter uns die Bilder dieser Merkmale sind.

Die vorliegende kleine Schrift will die Kenntnis dieser Merkmale, der Stigmen der congenitalen Syphilis verbreiten helfen. In den gebräuchlichen Lehrbüchern werden die Stigmen im allgemeinen etwas summarisch behandelt; ihre bloße Aufzählung gibt nicht mehr als eine Gedächtnisauffrischung für den, der sie bereits kennt. Wer sich eingehender unterrichten will, sieht sich gezwungen, die Literatur zusammenzusuchen und zu studieren. Diese Mühe soll dem Anfänger auf diesem Gebiete erspart werden.

Die Darstellung soll sich auf das Allerwichtigste und Allereinfachste beschränken, nämlich auf das, was von jedem Arzte bei der Untersuchung eines Kranken mit den alltäglichen Untersuchungsmethoden wahrgenommen werden kann — und müßte. Es wird absichtlich auf die Schilderung der Symptome verzichtet, deren Erkennung ein gewisses Maß spezialistischer Fertigkeiten und Erfahrungen voraussetzt. Es ist z. B. möglich, daß ein Augenarzt aus bestimmten Hintergrundveränderungen allein die Diagnose auf congenitale Syphilis stellen kann. Wenn wir auch gar nicht leugnen wollen, daß eine regelrechte Untersuchung des Augenhintergrundes unter Umständen eine wertvolle und wichtige Stütze der Diagnose sein kann, so wird anderseits ein Arzt, zu dem ein Kranker, sagen wir einmal wegen eines geschwürigen Prozesses an der Nase kommt, nicht gerade darauf verfallen, zunächst zum Augenspiegel zu greifen. Er kann aber in dem angenommenen Falle auf die richtige Fährte gelenkt werden, wenn er etwa *Hutchinson*sche Zähne kennt und beachtet. Wir wollen uns also vorzüglich nur mit den Merkmalen befassen, die dem unvoreingenommenen Untersucher ohneweiters auffallen müssen.

Es wird absichtlich darauf verzichtet, die Literatur anzuführen oder gar zu besprechen. Für denjenigen, der sich in einer besonderen Frage über Einzelheiten unterrichten will, wird der Hinweis auf Literaturzusammenstellungen genügen.

Fragen rein wissenschaftlichen Charakters sollen nicht erörtert werden, denn wir verfolgen ja nur die bescheidene Absicht, das darzustellen, was als sicher gelten kann und wir lassen alles das beiseite, was im Laufe der Jahre als Stigma der congenitalen Syphilis zwar beschrieben worden ist, aber der kritischen Erfahrung nicht standgehalten hat. Wir gehen ferner nicht ein auf die große Zahl von Organerkrankungen und Organsystemerkrankungen, die sich auf dem Boden der congenitalen Syphilis entwickeln können.

Der Stoff, mit dem wir uns beschäftigen werden, umfaßt zunächst die Veränderungen, die in der frühen Kindheit durch die congenitale Syphilis verursacht werden und die als Ausdruck von Defektheilungen als Narben während des ganzen späteren Lebens bestehen bleiben; das sind also die eigentlichen Stigmen der congenitalen Syphilis. Des Verständnisses halber und um die Darstellung einprägsamer zu machen, werden wir ganz kurz an die Veränderungen der Säuglingslues, aus denen sie entstehen, erinnern, werden also damit ihre Entwicklungsgeschichte angeben. Von diesen eigentlichen Stigmen wären die in späteren Jahren neu auftretenden Krankheitserscheinungen der congenitalen Syphilis abzusondern. Wir werden aber die Unterscheidung nicht so streng durchführen und auch einzelne späterhin auftretende Krankheitserscheinungen anführen, weil sie besonders charakteristisch sind und bei ihrer Beobachtung die Diagnose congenitale

Syphilis ohneweiters nahelegen. Wir wollen kurz gesagt alles das besprechen, was uns an die congenitale Lues denken lassen muß.

Bei der Anordnung des Stoffes gehen wir so vor, wie sich die Sache in Wirklichkeit abspielt. Die auffallendsten Merkmale sind deshalb zuerst besprochen. Diese erregen ja bei der Untersuchung eines Kranken zuerst unseren Verdacht, durch diese werden wir erst veranlaßt, nach weiteren weniger auffallenden Anzeichen der congenitalen Syphilis zu suchen oder anamnestische Erhebungen in dieser Richtung anzustellen. Aus diesem Grunde findet der Leser auch die Anamnese am Schlusse besprochen, entgegen der üblichen Darstellungsweise von Krankheitszuständen, die mit der Anamnese gewöhnlich beginnt.

Wir haben, wie bereits betont, mit Absicht darauf verzichtet, spezialistische Einzelheiten abzuhandeln. Dafür wenden wir uns mit unserer Darstellung an alle Ärzte mit Einschluß der Spezialisten, denn es gibt kein Spezialgebiet der Medizin, auf dem die Lues und auch die Lues congenita tarda nicht ihre Rolle spielte. Aus der Kenntnis der Stigmen der congenitalen Syphilis wird jeder Arzt Nutzen zum Heile der ihm anvertrauten Kranken ziehen können. Jahrelanges Siechtum kann beendet, verstümmelnde Operationen können vermieden werden, wenn im gegebenen Falle auch nur an die congenitale Lues gedacht wird. Dazu möge diese kleine Schrift helfen, das ist ihr einziger Anspruch.

Der allgemeine Habitus.

Was ganz besonders auf congenitale Syphilis hinweist und schon auf einen einzigen flüchtigen Blick hin den Gedanken an eine congenitale Syphilis aufblitzen läßt, das ist eine eigentümliche Bildung des Kopfes und des Gesichtes.

Fig 1.

Gesichtsausdruck der congenital Syphilitischen.

Durch die Bildung der Stirn, des Gesichts und der Nasenform fallen die congenital syphilitischen unter einer Reihe von Kindern sofort auf; auf die Einzelheiten werden wir weiter unten noch zu sprechen kommen. Hier handelt es sich nur darum, auf das charakteristische Bild hinzuweisen, das sie bieten. Viele congenital syphilitische Kinder zeigen einen so hohen Grad von Ähnlichkeit der Physiognomie, daß man mit Recht von einem „Habitus lueticus“ und geradezu von einer „Familienähnlichkeit“ zwischen ihnen sprechen kann. Selbstverständlich müssen nicht alle Kinder, die eine congenitale Syphilis haben, diesen Gesichtsausdruck zeigen. Ist er aber vorhanden, so ist er so eigentümlich, daß er dem Kenner erlaubt, aus einer Schulklasse zum Beispiel, über die er seinen Blick gleiten läßt, congenital syphilitische Kinder sofort herauszufinden. Ich gehe wahrscheinlich nicht fehl in der Annahme, daß mancher Leser beim Betrachten der Fig. 1 den Eindruck haben wird, er habe diesen Jungen schon selbst einmal gesehen; so sehr ähneln die deutlich ausgeprägten Fälle einander.

Das Bild ist nicht leicht zu beschreiben, aber wenn man eine Anzahl von Beispielen gesehen hat, wird man es leicht im Gedächtnis behalten. Neben der

Anomalie der Schädelbildung, finden sich, wie gesagt, noch bestimmte Veränderungen der Gesichtsbildung. Die Oberkiefer liegen wahrscheinlich infolge einer Unterentwicklung der *Highmors*-Höhlen zurück, das Kinn ist unproportioniert

Fig. 2. Fig. 3.

Gesichtsausdruck der congenital Syphilitischen.

und die Nase ist mißgestaltet. Dazu kommt noch hinzu, daß namentlich bei den starken Verunstaltungen der Nasenform, wie bei der Sattelnase, der Abstand zwischen den inneren Augenwinkeln auffällig vergrößert ist. Man sagt wohl,

Fig. 4. Fig. 5.

Geringgradige Veränderung der Gesichtsform bei congenitaler Syphilis. Beachte bei der Ansicht von vorn die plumpe, leicht eingedrückte Nasenwurzel und bei der seitlichen Ansicht die Halbmondform des Gesichtes.

das Gesicht der congenital Syphilitischen habe eine „Sichelform". *Kraupa* schreibt: „Das Kinn bildet die Spitze des syphilitischen Halbmondes, der bei Profilansicht des Kopfes infolge des Zurückliegens der Oberkiefer und des Vortretens der Stirn gesehen wird." Wenn diese Vergleiche den Gesichtsausdruck

auch nicht vollkommen wiedergeben und das Schicksal aller Vergleiche teilen, so mögen sie doch als Gedächtnisstütze dienen. Aber nicht nur die Profilansicht, sondern auch die Ansicht von vorne ergibt ein eigenartiges und vom gewöhnlichen abweichendes Bild. Die Gesichter erscheinen häufig breit und flach, die Oberlippe ist länger als gewöhnlich, die Nasenflügel scheinen zu tief in das Gesicht hineingesetzt zu sein.

Ferner müssen wir hier erwähnen, daß die allgemeine körperliche Unterentwicklung veranlassen soll, an congenitale Syphilis zu denken. „Der hereditär Syphilitische ist oft schlank, mit kleinem Körper und kleinen Gliedern, er erscheint reduziert in jeder Beziehung, knapp, ärmlich in seinem ganzen Wesen" *(E. Fournier)*. Damit verbindet sich eine Unterentwicklung des Genitales und der sekundären Geschlechtsmerkmale. Bei Knaben und Jünglingen finden wir kleine rudimentäre Testikel und verspätete Behaarung. Bei Mädchen fällt die mangelhafte Entwicklung der Brüste und Fehlen bzw. verspätetes Auftreten der Menstruation auf. Die Axillar- und Genitalgegend bleiben bis lange über das Pubertätsalter hinaus unbehaart. *A. Fournier* schreibt: „Durch den kleinen Wuchs, durch das allgemeine Zurückbleiben in der Entwicklung der Organe und Funktionen bleiben die Individuen, die unter einem hereditär syphilitischen[1] Einfluß zu leiden haben, lange Zeit Kinder. Sie sind noch Kinder in einem Alter, wo sie Jünglinge werden sollten. Solche Individuen erscheinen immer jünger als sie sind. Sie täuschen über ihr Alter; man hält sie immer für 4, 5, 6 Jahre jünger als sie sind, was immerhin in einer Lebensperiode, wie sie das Jünglingsalter ist, wo einige Jahre mehr oder weniger eine gewaltige Veränderung des Individuums mit sich bringen, viel bedeutet." Ebenso wie die Unentwickeltheit und der kleine Wuchs kann eine frühzeitige allgemeine Fettsucht den Verdacht auf congenitale Syphilis erwecken. Immerhin ist dieses letzte Vorkommnis selten, ja geradezu vereinzelt.

Auf Grund neuerer Forschungsergebnisse führen wir den Infantilismus bei congenital Syphilitischen auf innersekretorische Störungen zurück, die verursacht sind durch syphilitische Prozesse, welche sich in früher Jugend an den betreffenden Drüsen abgespielt haben. Daß sich an den Drüsen mit innerer Sekretion während der Periode der Säulingslues häufig syphilitische Veränderungen finden, ist durch anatomische Untersuchungen nachgewiesen und es ist eigentlich verwunderlich, daß bei älteren congenital syphilitischen Kindern sich nicht öfter als es in Wirklichkeit vorkommt, Veränderungen, die wir als Ausdruck innersekretorischer Störungen kennen, nachweisen lassen. Über die diagnostische Bewertung können wir nur soviel sagen, daß die congenitale Syphilis eine der möglichen Ursachen für eine Störung der innersekretorischen Drüsen abgibt. Infolgedessen werden wir bei Infantilismus an die Möglichkeit des Bestehens einer congenitalen Syphilis denken und nach anderen Symptomen suchen müssen. Der Infantilismus oder die frühzeitige allgemeine Fettsucht allein ist jedenfalls kein hinreichender Grund, eine congenitale Syphilis anzunehmen.

[1] Der Ausdruck „hereditär syphilitisch" ist hier nur deshalb gebraucht, weil es sich um ein Zitat handelt. Wir vermeiden im übrigen die Bezeichnung hereditäre Syphilis und sagen richtiger congenitale Syphilis, denn es ist unmöglich, daß eine Infektionskrankheit vererbt werden kann, sie kann nur übertragen werden.

Zuweilen zeigen congenital Syphilitische eine „ungesunde“ welke Haut von grauer oder gelblichgrauer Farbe. So behauptet *Hutchinson*, selten congenital syphilitische Individuen mit normaler Hautfarbe angetroffen zu haben. Dazu müssen wir bemerken, daß wir häufig doch auch eine ganz gesunde frische Hautfarbe bei congenital Syphilitischen beobachten können. Diese Differenz läßt sich wohl so aufklären, daß *Hutchinson* nur unbehandelte Fälle mit ausgeprägten anderweitigen Symptomen der congenitalen Syphilis beobachtete, während wir mit Hilfe verfeinerter Untersuchungsmethoden (*Wassermann*sche Reaktion) einen größeren Kreis congenital Syphilitischer mit geringeren Veränderungen erfassen. Die fahle, welke Haut allein wird kaum einmal der erste Anlaß sein, an congenitale Syphilis zu denken und wird wohl immer nur ein Nebenbefund neben anderen Merkmalen sein.

Congenital syphilitische Schädelveränderungen.

Die Veränderungen, welche die congenitale Syphilis am Schädel verursacht, sind namentlich bei Kindern in den ersten Lebensjahren sehr eindrucksvoll und charakteristisch; in den späteren Kinderjahren und im Pubertätsalter verwischen sie sich meist vollständig. Je nach dem Sitz der specifischen Knochenveränderungen an den verschiedenen Schädelknochen ergeben sich verschiedene klinische Bilder.

Vorweg sei noch erwähnt, daß bei congenitaler Syphilis häufig Hydrocephalie zu beobachten ist. *Hutchinson* spricht von einer Disposition der congenital syphilitischen Kinder zur Hydrocephalie. Jedoch ist die Hydrocephalie auf Grund der congenitalen Syphilis meist nur mäßigen Grades. Der Hydrocephalus chronicus congenitus, welcher zu dem sog. Ballonschädel führt, steht nur ausnahmsweise mit der congenitalen Lues in Zusammenhang. Immerhin kann eine Vergrößerung des Schädels bei Kindern im Alter von 4—7 Jahren den ersten Anlaß geben, an congenitale Syphilis zu denken und nach weiteren Symptomen zu suchen.

Ein auffallendes Aussehen geben dem Kopfe die stark ausgeprägten Stirnhöcker, die hervortretenden Tubera frontalia. „Stirnhöcker lassen manchmal auf den ersten Blick die hereditäre Syphilis erkennen“ schreibt *A. Fournier*. „Sie sind periostale Wucherungen“ an den betreffenden Stellen der Stirnbeine. Bestehen solche periostale Wucherungen an den Stirn- und an den Scheitelbeinen gleichmäßig, so kommt eine muldenförmige Vertiefung in der Richtung der Pfeilnaht zu stande. Unter dem Namen des Caput natiforme wurde diese Schädelform zuerst von *Parrot* beschrieben. *Hochsinger* fand, daß manchmal noch eine quere Furche zu beobachten ist, wodurch der Schädel in vier Felder geteilt wird. Obwohl, wie *Hochsinger* betont, diese Kopfbildung auch bei Rachitis vorkommt, stellt sie doch oft ein verläßliches Zeichen der congenitalen Lues vor. Jenseits des 5. bis 6. Lebensjahres ist sie jedoch meist nicht mehr deutlich zu erkennen. Für die Erkennung der Lues congenita tarda haben diese Schädelveränderungen deshalb nur beschränkten Wert.

Ebenfalls zuerst von *Parrot* wurde eine Schädelform unter dem Namen der „olympischen Stirne“ beschrieben. Wir verstehen darunter eine stark vorgewölbte Stirne, die im ganzen abnorm breit und hoch angelegt ist, wobei die

Tubera frontalia sehr deutlich vorspringen. „Die Stirne baucht sich nach vorne aus, sie tritt über die Vertikale hervor, mit anderen Worten: entweder erhebt sich die Stirne statt einen Bogen zu beschreiben von den Augenbrauen bis zu den Haaren gerade senkrecht, u. zw. zu einer übertriebenen Höhe, oder aber sie neigt sich nach vorne, indem sie einen stumpfen Winkel mit der Nasenwurzel bildet“ (*A. Fournier*). Die nebenstehende Abbildung (Fig. 6) zeigt besser als Worte wie auffallend diese Schädelform ist. Auch dieses Merkmal der Lues congenita bleibt nicht sehr lange deutlich; jenseits des 14. Lebensjahres ist es meist nicht mehr wahrzunehmen.

Fig. 6.

Stirnhöcker bei congenitaler Syphilis.

A. Fournier beschreibt noch eine sehr seltene Form der Stirne unter der Bezeichnung „kielförmige Stirne“. Hierbei zeigt die Stirne in der Mittellinie eine vertikal vorspringende Erhabenheit, die Seitenteile der Stirne dagegen scheinen abgeplattet und zurückstehend. Die Stirne ragt hervor, „so wie das Sternum am rachitischen Thorax“.

Von dem „höckerigen Kranium“ schreibt *A. Fournier*: „Dieses Wort allein ist schon eine Beschreibung. Die Erkrankung selbst ist sehr einfach und besteht einzig und allein in knöchernen Erhebungen in wirklichen Beulen, ähnlich den Beulen bei einer Kontusion.“ Diese Vorsprünge bilden kleine kugelige Erhabenheiten, welche besonders in ihrem Centrum vorspringen. Sie finden sich am häufigsten an den Seitenwandbeinen und stellen Hyperostosen dar.

Die Veränderungen der Nasenform bei congenitaler Syphilis.

Zu den auffälligsten und bekanntesten Zeichen der congenitalen Syphilis gehört die Sattelnase. Es sei gleich vorweg bemerkt, daß wir unter Sattelnase nur eine ganz bestimmte Nasenform verstehen wollen, die darauf beruht, daß das knöcherne Gerüst der Nase, also der oberste Teil, „eingestürzt“ ist. Andere Veränderungen der Nasenform, auf die wir weiter unten noch zu sprechen kommen, wollen wir von der Sattelnase streng unterscheiden.

Während gewöhnlich die knöcherne Nase wie der First eines Daches gebildet ist und scharf hervortritt, finden wir bei der Sattelnase eine Einsenkung. Es ist, als ob einem in weichem Ton modellierten Gesicht die Nase an ihrer Wurzel mit dem Daumen eingedrückt worden sei. Die Nasenwurzel ist flach und breit; damit verbindet sich eine Aufwärtskrempelung der übrigen Nase und eine annähernde Frontalstellung der Nasenlöcher. In ausgeprägten Fällen stellt die Sattelnase ein charakteristisches Erkennungszeichen der congenitalen Syphilis dar, das einen Zweifel an der Diagnose gar nicht zuläßt.

Die Entstehungszeit der Sattelnase läßt sich im einzelnen Falle nicht immer feststellen. Ob die Sattelnase angeboren vorkommen kann, ob sie also bereits im uterinen Leben entstehen kann, ist fraglich. *Hochsinger* hält es auf Grund seiner

Beobachtungen für möglich. Eine Bestätigung für diese Meinung würde eine Beobachtung von *Schmincke* sein; er fand bei einem Neugeborenen eine Osteochondritis des Os tribulare und als Folge davon eine Verkürzung der Schädelbasis und Einziehung der Nasenwurzel. Rein klinisch ist die Frage sehr schwer

Fig. 7.

Sattelnase

Fig. 8.

Anblick der Sattelnase von vorn.

zu beantworten, denn einmal sind solche Fälle selten und anderseits ist die Säuglingsnase normalerweise flach. Schließlich ist aber auch die ganze Frage von untergeordneter Bedeutung.

Meist fällt die Sattelnase bei älteren Kindern auf, ohne daß über den Zeitpunkt der Entstehung oder besondere Erscheinungen dabei von den Eltern oder der sonstigen näheren Umgebung etwas zu erfahren wäre. Häufig genug haben die Eltern die Mißgestaltung der Nasenform ihrer Kinder noch gar nicht bemerkt. So antwortet die Mutter wohl meist, die Nase sei immer so gewesen, wenn sich die Sattelnase frühzeitig entwickelte. Ist den Eltern selber schon die abnorme Nasenform aufgefallen, so geben sie häufig an, daß ihr Kind früher einmal unglücklich gefallen sei, daß es sich das Nasenbein gebrochen habe u. dgl. Zuweilen hören wir, daß in der Kindheit ein lang dauernder Schnupfen, Eiterung aus der Nase, Nasenbluten u. ä. bestand, daß sich dann weiterhin Knochenstückchen durch die Nasenlöcher abstießen und die Nase schließlich einsank. Das würde also ganz dem entsprechen, was wir bei der erworbenen Syphilis in den Spätstadien beobachten können. Besonders bemerkt werden muß jedoch, daß die Ausstoßung von Sequestern nicht von auffallenden Erscheinungen begleitet sein muß. *Gerber* schreibt z. B.: „Ich selber habe unter dem Bilde einer unschuldigen hyperplastischen Rhinitis bei congenital syphilitischen Kindern von 3 und 5 Jahren Sequester aus der Nasenscheidewand abgehen sehen."

Eine eingehende Untersuchung über die Entstehungsweise der Nasensyphilis

im Säuglingsalter verdanken wir *Hochsinger*[1]. Nach *Hochsinger* beginnt die congenital syphilitische Nasenaffektion des Säuglings unter dem Bilde eines hyperplastischen Nasenkatarrhs. Dabei ist keinerlei Sekret vorhanden: Stadium siccum der Rhinitis syphilitica neonatorum. Es besteht lediglich eine starke Schwellung der unteren Nasenmuschel, welche das Lumen einengt und das bekannte Schnieffen beim Einatmen verursacht. Dieses Stadium kann sich von selbst oder unter dem Einfluß der Behandlung zurückbilden, ohne eine sekretorische Form anzunehmen. In der Regel schließt sich aber ein Sekretionsstadium an, welches durch die Absonderung eines eitrigen oder blutig-eitrigen Sekretes ausgezeichnet ist. Das Sekret trocknet innerhalb der Nasenhöhle zu Krusten und Borken ein, unter denen sich Ulcerationen entwickeln. *Hochsinger* hat bei histologischen Untersuchungen festgestellt, daß es sich bei der Coryza syphilitica nicht etwa um die Bildung von einzelnen papulösen Efflorescenzen auf der Nasenschleimhaut handelt, sondern um eine diffus entzündliche Infiltration der ganzen Schleimhautauskleidung der Nasenhöhle in ähnlicher Weise, wie auch sonst die Säuglingssyphilis zu ausgebreiteten specifischen Infiltraten neigt. Mit dem Auftreten von Ulcerationen an der Schleimhaut geht ein Tiefergreifen des Prozesses auf die knorpeligen und knöchernen Unterlagen Hand in Hand. Nach längerem Bestande des ulcerativen Stadiums stellen sich nach *Hochsinger* immer Veränderungen der äußeren Nasenform ein. Bei histologischen Untersuchungen an Fällen, welche eitrige Sekretion gezeigt hatten, konnte er eine diffuse Knorpelentzündung feststellen. Er macht bezüglich der Entstehung der Sattelnase darauf aufmerksam, daß die ganze Nasenscheidewand im Fötalzustande ein Knorpelgebilde darstellt. Deshalb müssen ausgedehnte Entzündungsprozesse, die sich um die Zeit der Geburt herum in der Nasenscheidewand abspielen, viel folgenschwerer sein als solche, die sich erst später entwickeln, wenn die Verknöcherung der Nasenscheidewand bereits abgeschlossen ist.

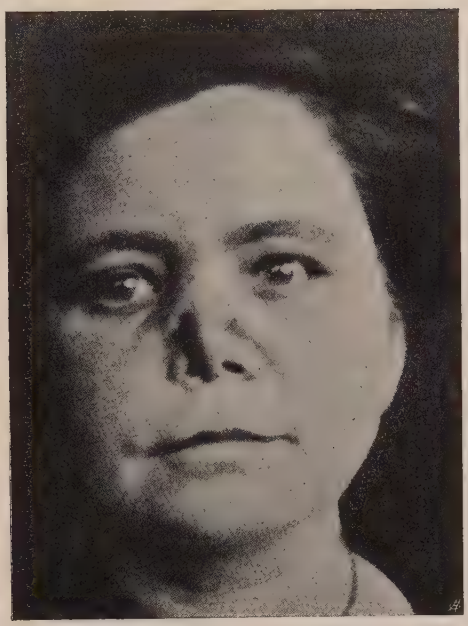
Eine andere Difformität der äußeren Nase entsteht dann, wenn der untere Teil der Nase von einem syphilitischen Prozeß eingenommen wird. „Das untere Segment der Nase sinkt ein, rückt aber dabei wirklich zurück, u. zw. in einer solchen Weise, daß es sich unter das obere Segment hineinschiebt, so wie sich die beiden Cylinder eines Opernglases ineinanderschieben lassen. Das Ergebnis dieses Prozesses ist: 1. daß das Profil der Nase den Anblick einer gebrochenen Linie gibt und 2. daß ein mehr oder weniger vorspringender Hautsaum die Linie bezeichnet, welcher entsprechend das untere Nasensegment sich unter das obere hineingeschoben hat. Daß es sich in einem solchen Falle tatsächlich um ein Hineinschieben des unteren Segmentes unter das obere handelt, geht daraus hervor, daß man diese Art der ‚Luxation' der Nase nach hinten durch Kunsthilfe beseitigen kann, und die Teile wieder in ihre normale Stellung zu bringen vermag. Es genügt zu diesem Zwecke, die Nasenspitze nach vorne zu ziehen: sofort ist die gebrochene Profillinie der Nase geradegestreckt, der Hautsaum verschwindet und die Difformität ist für die Zeit, welche der Zug dauert, an der Nasenspitze beseitigt," schreibt *A. Fournier*. Wir trennen diese Form als

[1] Es sei als auffallend nebenbei bemerkt, daß die Coryza syphilitica bereits im Jahre 1747 von dem Schweden *Nils R. Rosén von Rosenstein* erwähnt wird, daß sie aber erst so spät eingehender studiert wurde.

Fig. 9.

Opernglasnase.

Fig. 10.



Weitgehende Zerstörung der knöchernen Nase.

Fig. 11.

Bulldoggenase.

Fig. 12.

Vollkommene Zerstörung des knöchernen Nasengerüstes und der Nasenscheidewand.

Opernglasnase von der eigentlichen Sattelnase ab und geben *Gerber* recht, wenn er sagt: „Was an und unterhalb der Apertura pyriformis sich abspielt, gehört nicht mehr zum Begriffe der Sattelnase, mit welchem Namen man bisher irrtümlicherweise eigentlich alle vorkommenden Difformitäten, welche ich nur bei *Fournier* beschrieben gefunden habe, bezeichnet.“

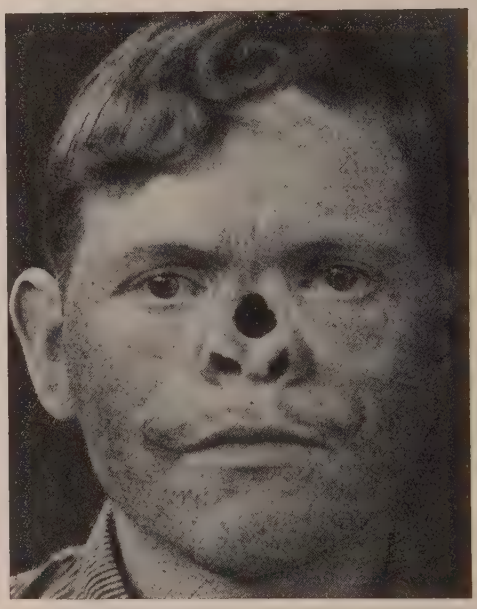
Bei Verlust des Septum cartilagineum kann es zu einem Herabsinken der Nasenspitze kommen, die abgeflacht wird und locker vom knöchernen Nasenabschnitt herabhängt. Wird der unterste Teil des Septums zerstört, so fließen beide Nasenlöcher in ein breites Loch zusammen, das durch die überhängende Nasenspitze in die Breite gedrückt erscheint. Diese Nasenform nennt *Fournier* „Nez de Perroquet“ (Papageiennase; Vergleich der überhängenden Nasenspitze mit dem oberen Schnabel des Papageien). Durch Vernarbungsprozesse im Anschluß an geschwürige Prozesse an den Nasenöffnungen kann es zu vollständiger Verwachsung der Nasenöffnung kommen.

Je nachdem sich die Zerstörungsprozesse im oberen oder unteren Teil der Nase abspielen, erhalten wir also verschiedene Veränderungen der Nasenform. Die furchtbarste Entstellung setzt sich aber aus der Kombination der Sattelnase mit der Opernglasnase zusammen, wenn das ganze Nasengerüst der Zerstörung verfallen war. Die häutige Nase fällt dann, jeder Stütze beraubt, in die Apertura pyriformis förmlich hinein. Die ganze Nase besteht dann nur noch aus drei kleinen Hautwülsten, die zwei kaum sichtbare Nasenlöcher umgeben und hat dann eine gewisse Ähnlichkeit mit einer „Bulldoggennase“.

Fig. 13.

Sattelnase und Verlust der Nasenscheidewand.

Fig. 14.



Zerstörung der knöchernen Nase mit Perforation der Haut des Nasenrückens.

Nicht ganz selten verursacht die congenitale Syphilis Perforationen der Nasenscheidewand. Wenn sie nicht sehr ausgedehnt sind, sondern nur ein rundes oder ovales Loch in der Fläche der Nasenscheidewand darstellen, so bedingen sie selbstverständlich keine Veränderung der äußeren Nasenform. Um sie zu finden, muß man sich schon die Mühe nehmen, in die Nase hineinzusehen. Meist sieht man sie dann schon beim ersten Blick. In Zweifelsfällen kann man die Sonde zu Hilfe nehmen. *A. Fournier* rät folgendes an: „Werfen Sie schief einen Lichtstrahl durch eines der Nasenlöcher und betrachten Sie die Scheidewand durch das andere Nasenloch. Die mindeste Perforation wird sich sofort

durch ein lichtes Fenster verraten.“ Finden wir in einem Falle eine Perforation der Nasenscheidewand, so ist dadurch ein schwerwiegendes Verdachtsmoment auf congenitale Syphilis gegeben, weil es außer der Syphilis und der Tuberkulose kaum andere Ursachen dafür gibt.

Neben den oben beschriebenen Veränderungen der Nasenform, die bei deutlicher Ausbildung nicht zu übersehen sind, gibt es bei congenitaler Syphilis noch Veränderungen geringeren Grades, die schwieriger zu erkennen sind. Sie verunstalten die Nase nicht in auffallender Weise, sondern sie bringen nur eine vom Normalen etwas abweichende Form zu stande. *A. Fournier* sagt: „Sie erzeugen ‚schlecht gemachte‘ und nicht mißgestaltete Nasen.“ Wir finden dann dicke Nasenwurzeln und seitliche geringe Auftreibungen des knöchernen Nasen-

Fig. 15.

Sattelnase und Gummen der Nasenspitze und Oberlippe.

Fig. 16.

Späterscheinung der congenitalen Syphilis am rechten Nasenflügel und am rechten Naseneingang. Wurde von anderer Seite als Tuberkulose angesehen und mit Röntgenstrahlen behandelt. Die ältere Schwester des Kranken hat eine Gaumenperforation.

gerüstes. Während eine ausgeprägte Sattelnase die Diagnose Lues congenita auf den ersten Blick machen läßt, sind diese geringgradigen Nasenveränderungen nur mit Vorsicht und nur im Verein mit anderen Merkmalen der congenitalen Syphilis für die Diagnose zu verwerten.

Wir müssen noch eine Veränderung der Nasenschleimhaut erwähnen, die zuweilen nach Abheilen der syphilitischen Prozesse in der Nase zurückbleiben. Infolge der Atrophie der Schleimhaut kommt es nämlich zur Bildung von trockenen Krusten und Borken und zur Entstehung eines recht intensiven und unangenehmen Geruches aus der Nase: Ozaena (chronische Stinknase). Wenn die congenitale Syphilis auch nicht die einzige Grundlage ist, auf der sich die Ozaena entwickelt, so muß das Vorhandensein einer Ozaena doch dazu veranlassen, an congenitale Syphilis zu denken.

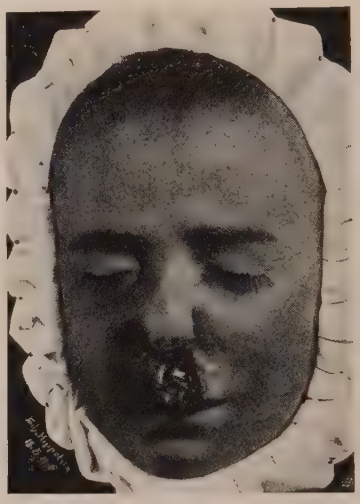
Zuweilen lokalisiert sich die Lues congenita tarda an den Weichteilen der Nase, an der Nasenspitze oder an den Nasenflügeln. Die gummösen Verände-

rungen an diesen Stellen werden leicht irrtümlich für Tuberkulose, für einen Lupus nasi gehalten. Es braucht nicht im einzelnen geschildert zu werden, daß ein diagnostischer Irrtum in solchen Fällen recht schwerwiegende Folgen haben muß. Während eine specifische Therapie, zur rechten Zeit begonnen, rasch zur Heilung führt, wird eine Ätzbehandlung sicher eine dauernde Verunstaltung hervorrufen. Die Ähnlichkeit zwischen syphilitischen Veränderungen und Lupus kann sehr groß sein und man muß es sich zur Regel machen, in jedem Falle an die Möglichkeit der Lues congenita tarda zu denken, ehe man mit der Behandlung eines Lupus beginnt. Differentialdiagnostisch wichtig ist, daß die

Fig. 17.

Sattelnase und Gumma der Nasenspitze.

Fig. 18.



Gumma der Oberlippe, auf die Nase übergreifend.

syphilitischen Veränderungen im Gegensatz zu den tuberkulösen sich verhältnismäßig schnell ausdehnen. Man sagt in diesem Sinne: die Lues erreicht das in Wochen, wozu der Lupus Monate braucht. Außerdem ist zu beachten, daß der Lupus die Neigung hat, in der Narbe zu rezidivieren; wir finden also frische Lupusknötchen in bereits narbig veränderten Stellen. Die Narben bei Lues dagegen erscheinen auffallend glatt und reizlos. Ein syphilitischer Prozeß an der Nase ist meist auch scharf begrenzt, während sich die Lupusknötchen vereinzelt um den Hauptherd verstreut finden. Die Abbildungen (Fig. 15—18) geben Beispiele von Späterscheinungen von congenitaler Syphilis an der Nase.

Congenital syphilitische Veränderungen am Gaumen.

An die Besprechung der Veränderungen, welche die congenitale Syphilis an der Nase hervorbringt, schließen wir die am Gaumen an, weil sie mit denen an der Nase in genetischem Zusammenhange stehen können.

An erster Stelle nennen wir die Perforationen des harten Gaumens. Sie lassen einen Zweifel an der ihnen zu grunde liegenden Syphilis kaum zu. „Heutigen Tages bin ich sogar geneigt, jugendliche Personen mit derartigen Ulcerationsprozessen des Gaumens schon eo ipso und selbst bei Abwesenheit

aller anderen Symptome ohne Bedenken für hereditär syphilitisch zu erklären" schreibt *Hutchinson.*

Die Entstehungsweise der Gaumenperforation ist folgende: Spielt sich am Nasenboden ein ulceröser syphilitischer Prozeß ab, so kann es zur Nekrose des Knochens auf einem umschriebenen Bezirke kommen. Bei der Besichtigung des Mundes sehen wir am harten Gaumen in diesem Zeitpunkte die Schleimhaut in der Größe eines Kirschkernes oder einer Haselnuß vorgewölbt. Diese Vorwölbung wandelt sich nach Durchbruch in ein Ulcus um, an dessen Grunde der rauhe, nekrotische Knochen nachweisbar ist. Nachdem dieser Zustand einige Zeit ohne besondere Beschwerden bestanden hat, stößt sich der nekrotisierte Teil des Knochens ab und die Perforation des harten Gaumens mit ihren unangenehmen Begleiterscheinungen, wie Erschwerung des Sprechens und Rückfluß der Nahrung in die Nase, ist plötzlich da.

Fig. 19.

Gaumenperforation bei congenitaler Syphilis. Sie war in diesem Falle das erste Anzeichen einer bis dahin nicht diagnostizierten Lues congenita.

Diese Perforationen sitzen fast immer in der Medianlinie, was sich durch ihren Ausgang vom Nasenboden erklärt. Sie können verschieden groß sein, von der Größe eines Sondenknopfes oder einer Mandel oder es kann auch zur Zerstörung des größten Teiles des Gaumens kommen. Gewöhnlich sind sie oval und in der Längsachse gelegen.

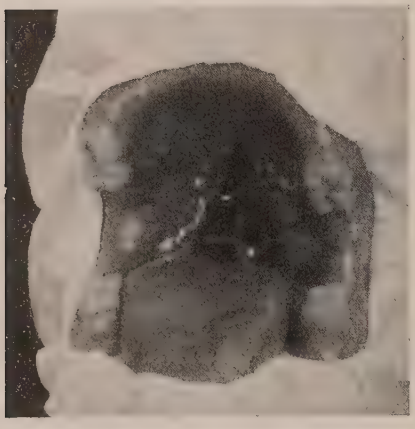
Nicht minder bedeutsam für die Diagnose sind gummöse Geschwüre am weichen Gaumen und ihre Endzustände, ihre Narben. Im ersten Beginn kommen diese Gummata selten zur Beobachtung, weil sie wenig oder gar keine Beschwerden verursachen. Es ist mehr ein zufälliger Nebenbefund, wenn sie entdeckt werden. Der weiche Gaumen zeigt in diesem Zeitpunkt nicht mehr seine regelmäßige Form, die wir zu sehen gewöhnt sind, sondern er ist durch eine knotenförmige Anschwellung entweder in der Medianlinie oder an einer seiner beiden Hälften verunstaltet. Die Schleimhaut dieser Gegend ist dunkelrot und ödematös gespannt. Der tastende Finger bestätigt die umschriebene Gewebsverdickung, die das Auge schon wahrgenommen hatte. Das Gaumensegel ist starr und schwer beweglich, die Beschwerden des Kranken sind aber nicht besonders groß. Späterhin erweicht das Gumma und kommt zum Durchbruch. Es bildet sich eine kleine Öffnung, die durch Gewebszerfall sehr rasch größer wird. Innerhalb weniger Tage wird aus einer kleinen Öffnung ein großes Ulcus. Dieser außerordentlich rasche Zerfall ist geradezu diagnostisch zu verwerten.

Entwickelt sich das gummöse Geschwür nur an der Oberfläche, ohne daß die ganze Dicke des weichen Gaumens in den Prozeß einbezogen ist, so sehen wir das bekannte Bild eines gummösen Ulcus: in das verhärtete Gewebe ist eine Geschwürsfläche, die mit gelblichem Eiter oder nekrotisierten Gewebsresten

bedeckt ist, scharf eingesenkt. Der Rand ist dunkelrot, verhärtet und scharf abgeschnitten. Setzt die Behandlung zur rechten Zeit ein, so ist es möglich, die sonst wohl immer eintretende Perforation des weichen Gaumens zu vermeiden und eine Narbe bleibt an der Stelle zurück.

In den meisten Fällen jedoch durchsetzt das Gumma die ganze Dicke des weichen Gaumens und je nach dem Sitze der Zerstörung entstehen verschiedene Bilder. So kann der Rand des Gaumensegels einen Substanzverlust zeigen, kann „ausgefressen" sein. Spielt sich der Zerstörungsprozeß in der Umgebung des Zäpfchens ab, so kann es vollständig verloren gehen. Befand sich das Gumma weiter vom Rande entfernt, so entstehen, wie bereits erwähnt, meist Perforationen des Gaumensegels; sie können einfach und zu mehreren vorhanden sein und können verschiedene Größe haben. Eine Form führt einen besonderen Namen: „en rideaux retroussés". Das Segel ist wie ein Vorhang von vorne nach hinten geteilt.

Fig. 20.



Gaumenperforation bei congenitaler Syphilis.

In seltenen Fällen kommt es sogar zu vollständigem oder beinahe vollständigem Verlust des weichen Gaumens.

Mit dem Eintritt ausgedehnterer Perforationen sind auch plötzlich schwere funktionelle Störungen da: Sprachbeschwerden und Rückfluß von Flüssigkeiten in die Nase.

Was die diagnostische Bedeutung dieser Veränderungen anlangt, so führe ich die Worte *A. Fourniers* an: „Wenn man vor der Tatsache einer Erkrankung des Gaumensegels oder des Nasen-Rachen-Raumes steht, so muß man immer, welches immer auch das Alter des Kranken sei, unter den möglichen Ursachen der Erkrankung einen Platz für die hereditäre Syphilis lassen und in diesem Sinne eine rigorose Untersuchung einleiten[1]."

Die Zahnstigmata.

„I must especially beg of those, who have not previously made the difformities of the teeth the subject of special study, to be very careful in their inferences" (*Hutchinson*).

Als erster machte *Jonathan Hutchinson* im Jahre 1856 auf das Zusammenvorkommen von bestimmten Zahnveränderungen, Keratitis parenchymatosa und

[1] Meinem Lehrer *Zinsser* verdanke ich die Kenntnis eines Krankheitsbildes, das sicherlich selten, aber in diesem Zusammenhang von Interesse ist. Ein Mann von jugendlichem Alter hatte an der Grenze des harten und weichen Gaumens ein etwa linsengroßes Ulcus. Es wurde von anderer Seite als syphilitisch angesprochen und demgemäß, aber ohne jeden Erfolg, behandelt. Nach der Aufnahme in die Klinik wurde zunächst festgestellt, daß die Sonde nicht auf rauhen Knochen stieß und die eingehendere Untersuchung ergab, daß es sich um eine Fistel handelte, die von einem eitrigen Prozeß an einem cariösen Backenzahn ausging. Die Zahnbehandlung führte dann auch zur Heilung des Fistelganges und seiner Ausmündung am Gaumen.

Schwerhörigkeit bei congenital Syphilitischen aufmerksam. Unter dem Namen der „*Hutchinson*schen Trias“ ist diese Symptomengruppe allgemein bekannt geworden. Während nun die *Hutchinson*sche Auffassung über den Zusammenhang zwischen congenitaler Syphilis und Keratitis parenchymatosa und einer bestimmten Form der Schwerhörigkeit sich durchgesetzt hat und ihre Richtigkeit anerkannt ist, erhob sich über die Frage der pathognomonischen Bedeutung der Zahnveränderungen, namentlich wenn sie allein, ohne Augen- oder Ohrenerkrankung vorhanden sind, ein lebhafter Streit in der Literatur, der auch heute noch nicht beendet ist. Die einen sehen bestimmte Zahnveränderungen für absolut charakteristisch an und diagnostizieren daraus die Lues congenita; andere hingegen sprechen ihnen jede diagnostische Bedeutung rundweg ab. Die Literatur über diese Frage ist umfangreich und verworren. Bei ihrem Studium fällt als erstes auf, daß nicht einmal eine Übereinstimmung und Klarheit über die Anatomie der in Betracht kommenden Zahnveränderungen besteht. Schon aus diesem Grunde ist es nicht verwunderlich, wenn die einander widersprechendsten Meinungen über die diagnostische Bedeutung der Zahnveränderungen zu finden sind. Ehe wir uns also näher mit der Sache beschäftigen können, müssen wir eine möglichst genaue und anschauliche Schilderung der Form der Zahnmißbildungen, um die es sich hier handelt, geben. Der leichteren Verständlichkeit und größeren Klarheit wegen, werden wir die einzelnen Zahnformen die in Beziehung zur Lues congenita gesetzt worden sind, getrennt voneinander betrachten.

Der *Hutchinson*sche Zahn.

Wir beginnen mit der Darstellung der Zahnveränderungen an den oberen mittleren bleibenden Schneidezähnen, wie sie *Hutchinson* als charakteristisch für die congenitale Syphilis beschrieben hat. Nur eine bestimmte Form dieser Zähne wollen wir als *Hutchinson*sche Zähne bezeichnen; wir betonen das, weil einige unter *Hutchinson*schen Zähnen verschiedene Zahnveränderungen an verschiedenen Zähnen zusammengefaßt haben, also die Bezeichnung eines Teiles auf das Ganze angewendet haben.

Die beste Beschreibung dessen, worauf es bei der Erkennung der *Hutchinson*schen Zähne ankommt, hat *Hutchinson* selber gegeben; wir können daher nichts Besseres tun, als seine eigenen Worte hier wiederzugeben. Er schrieb im Jahre 1858: „Die oberen mittleren Schneidezähne sind und bleiben entweder ganz verkümmert oder, was das Gewöhnliche ist, sie zeigen beim Hervorbrechen stark konvergierende anstatt nahezu parallele Seitenränder und eine mangelhafte Entwicklung des freien Randes, der oft fein gezähnelt ist. Die mittlere Partie wird bald abgenutzt und der Zahn bekommt dann eine halbmondförmig begrenzte und oft ziemlich tiefe Einkerbung. Nach voller Entwicklung des Zahnes hat derselbe eine keilförmige Gestalt mit einer rundlichen Kerbe am freien Rande und bleibt meist kürzer als die seitlichen Schneidezähne. Auch sind infolge der Konvergenz der Seitenränder die Zwischenräume zwischen den Zähnen meist ziemlich weit.“

Fünf Jahre später schrieb *Hutchinson*: „Die Zähne, auf die es ankommt, sind die bleibenden oberen inneren Schneidezähne. Ein Arzt, der die verschiedenen Zahndifformitäten nicht kennt, kann sich viel Irrtümer ersparen, wenn er seine

Aufmerksamkeit ausschließlich diesem Zahnpaar zuwendet. Bei congenitaler Syphilis sind diese Zähne gewöhnlich kurz und schmal, haben eine senkrechte Einbuchtung an der Schneidekante und abgerundete Ecken. Horizontale Rinnen und Furchen werden oft beobachtet, haben aber gewöhnlich mit Syphilis nichts zu tun. Auf die Frage, ob dieser Typus der Zähne für Syphilis hereditaria pathognomonisch ist, kann ich unbedingt antworten: wenn diese gut ausgebildet sind, halte ich sie für pathognomonisch. In vielen Fällen habe ich diesen Typus so schwach ausgebildet gefunden, daß nur ein Verdacht erregt wurde, aber die Sache nicht entschieden werden konnte; wenn er aber gut ausgebildet war, habe ich immer Grund gehabt, an diesen Zusammenhang zu glauben."

Obwohl *Hutchinson,* wie wir eben gesehen haben, eine klare und eindeutige Beschreibung gegeben hatte und diese auch noch durch Bilder ergänzt hatte, entstanden doch alsbald Mißverständnisse über die von *Hutchinson* gemeinten Zahnformen und ihre Bedeutung. Insbesondere gingen manche über die von *Hutchinson* beschriebenen Zahnformen hinaus und zogen auch andere Zahnveränderungen wie die sog. Zahnerosionen in den Kreis der Betrachtungen. Die falsche Auslegung der *Hutchinson*schen Darstellung und die Vermengung mit anderen Zahnveränderungen hatte notwendigerweise zur Folge, daß von manchen die diagnostische Bedeutung der sämtlichen Zahnveränderungen, also auch der *Hutchinson*schen, abgelehnt wurde. Auf diese Weise kam z. B. *Magitot* zu der Behauptung, daß die von *Hutchinson* beschriebene Zahnform vorwiegend eine Folge der kindlichen Eklampsie sei. Dagegen wendete sich *Hutchinson* auf dem Internationalen Londoner Kongreß mit folgenden Worten: „Die löcherigen erodierten Zähne sind für mich immer ein Zeichen infantiler Stomatitis gewesen und nie ein Zeichen von Syphilis. Ich weiß, daß Mißverständnisse vorhanden gewesen sind und daß noch andere als Herr *Magitot* gemeint haben, daß diese Erosionen das seien, was ich als Indikation für Syphilis beschrieben habe. So sind z. B. die meisten der von *Parrot* uns als syphilitisch vorgeführten Modelle aus unserem Museum nicht derart, daß ich sie als syphilitisch bezeichnen würde. Dieser Irrtum zeigt sich um so häufiger, als wir tatsächlich sehr häufig — ich kann wohl sagen gewöhnlich — die durch Syphilis und die durch Stomatitis hervorgerufenen Mißbildungen in demselben Munde finden. Für mich selbst aber muß ich jede Verantwortung für solche Irrtümer zurückweisen, denn sowohl in bildlicher Darstellung als auch in der Beschreibung habe ich stets die Dinge sorgfältig auseinandergehalten und die beiden Zustände unterschieden. Selbst wenn beide zu gleicher Zeit bestehen, ist die Unterscheidung in Wirklichkeit nicht schwer. Erlauben Sie mir, zu wiederholen, was ich bei früheren Gelegenheiten immer aufs neue gesagt habe, daß die Zahnmißbildungen, die auf Syphilis deuten, nicht Erosionen sind, sondern aus ganz eigenartigen Entwicklungshemmungen bestehen. Die einzigen Zähne, denen ich große Bedeutung zuzuschreiben wage, sind die oberen centralen Schneidezähne des bleibenden Gebisses. Bei diesen ist ein Stillstand in der Entwicklung des mittleren Dentikels, so daß in der Mitte eine Einkerbung zurückbleibt, das gewöhnlichste und zuverlässigste Kennzeichen, aber außerdem ist der Zahn gewöhnlich nach allen Richtungen hin verkümmert und zuweilen ist eine Schraubenzieherform des Zahnes beinahe ebenso charakteristisch wie eine eingekerbte. Die Defekte sind

zuweilen symmetrisch, zuweilen nicht. Auch an den anderen Zähnen können oft Eigentümlichkeiten bemerkt werden, die dann die Diagnose bestätigen helfen, aber bei Abwesenheit der an den oberen centralen Schneidezähnen beschriebenen Eigenheit kann man sich nicht auf sie verlassen und um nicht Veranlassung zu weiteren Irrtümern zu geben, will ich ihrer lieber nicht mehr erwähnen. Während nun diese Mißbildungen an den oberen centralen Schneidezähnen (Einkerbung und Verkümmerung) charakteristisch für syphilitische Zähne sind, bestehen die Folgen früherer Stomatitis hauptsächlich in mangelhafter Bildung

Fig. 21 *a*.

Fig. 21 *b*.

Fig. 21 *c*.

Fig. 21 *d*.

Fig. 21 *e*.

Fig. 21 *a*. Oberer mittlerer Schneidezahn der zweiten Dentition unmittelbar nach dem Durchbruch. Derselbe ist von normaler Größe, seine beiden Seiten konvergieren jedoch ziemlich auffällig nach der unteren Kante zu (Schraubenzieher-typus). Letztere wird beinahe in ihrer ganzen Länge von einer seichten halbmondförmigen Furche eingenommen, in deren Mitte drei oder vier scharfe Spitzen hervorragen (vgl. Fig. 21 *e*). Diese Spitzen pflegen kurze Zeit nachher abzubrechen; hierdurch entsteht dann ein Bild, wie es z. B. Fig. 21 *c* zeigt.

Fig. 21 *b*. Die zwei oberen mittleren Schneidezähne der zweiten Dentition, jeder mit einer charakteristischen Einkerbung der unteren Kante. Dieselben sind kürzer als normal, an der unteren Kante verschmälert (schraubenzieherförmig) und gegeneinander geneigt (vgl. Fig. 21 *e*, wo die entsprechenden Zähne im Gegensatz hierzu divergieren).

Fig. 21 *c*. Die zwei mittleren oberen Schneidezähne (2. Dentition) zeigen eine tiefe Einkerbung an der unteren Kante. Große Ähnlichkeit mit denen von Fig. 21 *b*, abgesehen davon, daß erstere nicht schief gestellt sind. Die zwei äußeren Schneidezähne und der linke Augenzahn sind normal. Der rechte Augenzahn trägt an der unteren Kante eine Einkerbung und in deren Centrum eine Excrescenz. Da, wo die Dentinsubstanz in der Mitte der Einkerbungen frei zutage liegt, erscheint dieselbe dunkel.

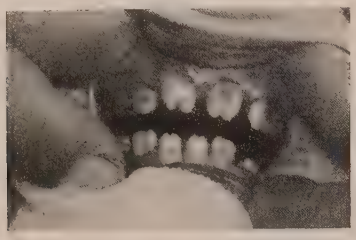
Fig. 21 *d*. Zwei mittlere obere Schneidezähne der zweiten Dentition mit tiefen und charakteristischen Einkerbungen an der unteren Kante. Die Zähne sind zwar von normaler Länge, ihre Breite ist jedoch geringer als in der Norm. Hierdurch entsteht zwischen beiden ein großer freier Raum.

Fig. 21 *e*. Die oberen mittleren Schneidezähne der zweiten Dentition unmittelbar nach ihrem Durchbruch. In der centralen Einkerbung der unteren Kante stehen noch mehrere dünne Dentinspitzen. Die Zähne sind sowohl kurz als auch schmal und voneinander abgewendet (das Gegenteil zu letzterem in Fig. 21 *b*). Zwischen ihnen ein breiter freier Raum. An den unteren vier Schneidezähnen eine Menge kleiner nagelförmiger, aus Dentinsubstanz bestehender Excrescenzen, die Folge von Defekten in der Schmelzbildung. Die Basis derselben liegt überall in derselben horizontalen Ebene.

des Schmelzes. Letztere findet man am häufigsten an den ersten bleibenden Molaren, während die zwei Prämolaren auffallend davon verschont bleiben. Dieses erklärt sich sehr leicht aus den Daten der Calcification der verschiedenen Zähne. Wie die centralen Schneidezähne für Syphilis, so können die ersten bleibenden Molaren für infantile Stomatitis als Probezähne gelten; jedoch sind sie keineswegs die einzigen betroffenen Zähne. Ihnen zunächst kommen die Schneidezähne, die beinahe ebenso häufig löcherig, erodiert und von schlechter Farbe sind und oft eine Querfurche zeigen, die über alle Zähne auf gleicher Höhe hinläuft.“ Die *Hutchinson*schen Abbildungen (Fig. 21 *a*—*e*) gebe ich mit den dazugehörigen Erläuterungen wieder.

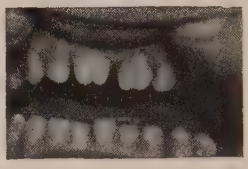
Wenn wir uns nur genau an die Schilderung *Hutchinsons* und an seine Bilder halten, kann ein Zweifel über die von ihm gemeinte Veränderung der Form der bleibenden mittleren oberen Schneidezähne nicht aufkommen. Wiederholen wir ihre charakteristischen Eigenschaften: Die Zähne sind vor allen Dingen verkümmert an Länge und Breite. Die seitlichen Ränder stehen nicht senkrecht zur Schneide, sondern konvergieren nach der Mitte zu. Das Eigentümliche dieser Zahnform wird dem Verständnis nähergebracht, wenn wir uns die Entstehung des *Hutchinson*schen Zahnes einmal folgendermaßen vorstellen: Die oberen mittleren Schneidezähne werden aus drei nebeneinanderstehenden Teilen angelegt. Beim eben durchgebrochenen normalen Schneidezahn sehen wir drei gleichmäßige

Fig. 22.



*Hutchinson*sche Zähne.

Fig. 23.



*Hutchinson*sche Zähne.

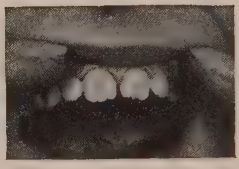
Fig. 24.

*Hutchinson*sche Zähne.

Fig. 25.

Normale Schneidezähne.

Fig. 26.



Normale Schneidezähne im Kindesalter; die Zähnchen an der Schneidekante sind noch nicht durch den Gebrauch abgeschliffen.

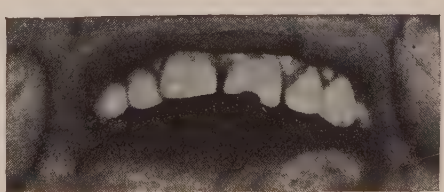
Erhöhungen an der Schneidekante (Tubercula oder Dentikel). Der *Hutchinson*sche Zahn dagegen sieht aus, als ob das mittlere Dentikel fehle und infolgedessen die beiden äußeren nach der Mitte zu zusammengesunken seien. Diese Vorstellung soll wie gesagt nur dazu dienen, die Eigentümlichkeit dieser Zahnform deutlich zu machen. Der *Hutchinson*sche Zahn weist in seinem distalen Teil — und das ist besonders wichtig — ein Minus an Substanz auf: während beim normalen Schneidezahn der Querschnitt einem Rechteck nahekommt, gleicht der Querschnitt des *Hutchinson*schen Zahnes einem Oval. Während der normale Schneidezahn rechteckig und flach ist, ähnelt der *Hutchinson*sche Zahn einem Schraubenzieher.

Häufig zeigt der distale Teil des Zahnes eine halbmondförmige Ausbuchtung der Schneidekante. Es kann ferner ein kleines Grübchen an der Vorderfläche der Krone vorhanden sein, das in diese Einkerbung einmündet. Wenn diese ebenerwähnte halbmondförmige Einkerbung stark ausgebildet ist, so ist sie so auf-

fallend und einprägsam, daß sie als das wichtigste Kriterium des *Hutchinson*schen Zahnes angesehen werden könnte. Vor diesem Irrtum muß man sich hüten; auf das Aussehen der ganzen Krone kommt es an! Die halbmondförmige Ausbuchtung der Schneidekante kann schwach ausgebildet sein, sie kann sogar fehlen. Wenn bei ihrem Fehlen aber die typische Schraubenzieherform vorhanden ist, müssen wir einen solchen Zahn trotzdem als *Hutchinson*schen Zahn ansprechen. Es kommt eben auf das Wesen der ganzen Zahnveränderung, auf das Minus an Substanz des distalen Teiles der Zahnkrone an und nicht auf ein einzelnes Merkmal. Bei dieser Gelegenheit sei noch eine Bemerkung gestattet: Es ist selbstverständlich ein Fehler, Schneidezähne mit anderen Veränderungen der Form als die, welche *Hutchinson* beschrieben hat, als *Hutchinson*sche Zähne zu bezeichnen; es ist aber ebenso ein Fehler, im einzelnen Falle alle jene Abweichungen von der Normalform zusammen und deutlich ausgeprägt zu verlangen, die *Hutchinson* genannt hat. Es ist falsch zu sagen, ein Schneidezahnpaar, das im übrigen die typische Schraubenzieherform und die halbmondförmige Einkerbung der Schneidekante aufweist, sei deshalb nicht als *Hutchinson*sche Zähne zu bezeichnen, weil der von *Hutchinson* erwähnte Zwischenraum zwischen diesen beiden Zähnen nicht vorhanden sei. Um es drastisch auszudrücken: Die *Hutchinson*schen Zähne wachsen eben nicht nach der von *Hutchinson* gegebenen Beschreibung, sondern *Hutchinson* hat in seiner Beschreibung nur ein Querschnittsbild von dem gegeben, was er beobachtet hat. In gleichem Sinne möchte ich die von mir gegebenen Bilder von *Hutchinson*schen Zähnen betrachtet wissen: der erste Blick zeigt, daß diese Zahnveränderungen eine gewisse Ähnlichkeit untereinander haben, trotzdem ist nicht einer genau so geformt wie ein anderer. Es gehört eine gewisse Schulung des Auges dazu, um die *Hutchinson*schen Zähne zu erkennen. *Hutchinson* hat uns mit seiner Darstellung gelehrt, auf was wir achten müssen, unsere Aufgabe ist es, seine Worte nicht mechanisch anzuwenden, sondern ihren Sinn durch eigene Beobachtungen zu erfassen. Aber damit ist nur etwas an einem speziellen Beispiel ausgeführt, was in der Medizin allgemein gilt.

Auf eine Irrtumsmöglichkeit muß noch kurz hingewiesen werden. Einbuchtungen oder Einkerbungen der Schneidekante der oberen mittleren Schneidezähne ohne Veränderung der Form der ganzen Krone dürfen nicht ohneweiters auf congenitale Syphilis bezogen werden. Es gibt Ausschleifungen, die während des späteren Lebens durch die Einwirkung von Werkzeugen u. ä. entstehen und die bei oberflächlicher Betrachtung der von *Hutchinson* beschriebenen halbmondförmigen Einkerbung ähneln können. Solche Beobachtungen sind bei den verschiedensten Berufen gemacht worden: bei Glasbläsern, bei Zeichnern, die gewohnheitsmäßig Jahre hindurch ihre Zeichenstifte mit den Zähnen festhielten, bei Klarinettisten und anderen Blasmusikern, endlich bei Schustern, die den Pechdraht und bei Schneidern, die den Zwirn durch die Zähne zogen oder die

Fig. 27.



„Falscher *Hutchinson*scher Zahn". Entstanden durch Trauma (Fall) und spätere Abschleifung.

Nadeln und Nägel zwischen den Zähnen hielten. Wir fassen diese Zahnveränderungen unter der Bezeichnung der „falschen *Hutchinson*schen Zähne" zusammen. Bei einiger Aufmerksamkeit des Untersuchers sind sie leicht zu erkennen. Vor allem fehlt solchen Zähnen immer die Schraubenzieherform der echten *Hutchinson*schen Zähne und meist sitzt die Ausbuchtung nicht central, sondern es ist eine Ecke eines sonst normal geformten Zahnes „ausgeschliffen".

Besonders betont sei die Tatsache, daß sich die halbmondförmige Einkerbung des *Hutchinson*schen Zahnes nicht am fertigen Zahn entwickelt, sondern daß der Zahn gleich in dieser Form aus der Alveole hervorwächst. Mit anderen Worten: die Mißbildung ist vor dem Durchbruch des Zahnes bereits vorhanden. In älteren Arbeiten ist das zuweilen falsch dargestellt worden. Gelegentlich wurde der Durchbruch eines *Hutchinson*schen Zahnes direkt beobachtet; während beim normalen Schneidezahn die drei Tubercula nebeneinander erscheinen, zeigen sich beim *Hutchinson*schen Zahn nur die beiden äußeren. Ganz einwandfrei aber zeigen Röntgenbilder, die vor dem Durchbrechen aufgenommen werden, daß die Mißbildung vorhanden ist, ehe der Zahn sichtbar wird. In der Fig. 28 gebe ich ein Beispiel davon.

Fig. 28.

Röntgenbild eines *Hutchinson*schen Zahnes vor dem Durchbruch.

Wir halten fest, daß sich die halbmondförmige Ausbuchtung des *Hutchinson*schen Zahnes nicht während des späteren Lebens entwickelt, sondern von Anfang an vorhanden ist. An der Stelle der Einkerbung kann sich späterhin eine Caries entwickeln, braucht es aber nicht. Der *Hutchinson*sche Zahn kann im Gegenteil mit seiner Kerbe, mit seiner Entwicklungshemmung sehr gesund und kräftig sein. Die Fig. 29 gibt ein schönes Beispiel davon.

Davon abzutrennen ist die Tatsache, daß im Laufe der Jahre durch den Gebrauch die ursprünglich charakteristische Form der Schneidekante des *Hutchinson*schen Zahnes verwischt wird, daß die in der Kindheit und im Jugendalter deutlich ausgeprägte Einkerbung flacher wird und jenseits des 25. bis 30. Lebensjahres im allgemeinen nicht mehr sichtbar ist.

Wie schon *Hutchinson* ausdrücklich betont hat, kommen diagnostisch nur typische Veränderungen an den bleibenden mittleren oberen Schneidezähnen in Betracht. Es ist allerdings mehrfach behauptet worden, daß bei congenital syphilitischen Kindern auch an den Milchzähnen charakteristische Veränderungen zu beobachten seien; *Hutchinson* selber schrieb: „Auch die Milchzähne zeigen bei syphilitischen Kindern gewisse Eigentümlichkeiten, welche ein erfahrener Beobachter nötigenfalls neben anderen mit verwerten wird; niemals aber darf

Fig. 29.

Kräftige und gesunde *Hutchinson*sche Zähne.

man sich auf dieselben verlassen.“ Bis heute liegt jedoch eine genaue Beschreibung der Befunde an Milchzähnen nicht vor und wir lassen sie deshalb ganz außer acht. Als Grund dafür, daß die Mißbildung der Zahnform erst an den bleibenden Zähnen sichtbar wird, findet man den Umstand genannt, daß die Milchzähne schon in den ersten Fötalmonaten angelegt werden, und daß so frühzeitig syphilitisch erkrankte Früchte nicht lebensfähig geboren werden könnten, sondern absterben müßten. Wir verzichten darauf, zu erörtern, ob dieser Grund zur Erklärung hinreicht und schließen uns der Meinung von *Oberwarth* an, der dazu bemerkt, daß damit „zwar eine plausible, aber, da jede anatomische Grundlage fehlt, rein hypothetische Erklärung gegeben sei“.

Häufig zeigen die *Hutchinson*schen Zähne neben ihrer vom Normalen abweichenden Form noch eine andere Eigentümlichkeit, nämlich eine anormale Stellung im Kiefer; sie lassen einen Zwischenraum zwischen sich frei und sind mit den Kronen einander zugeneigt, oder auseinanderweichend, oder sie sind um ihre Achsen gedreht. Ein entscheidender Wert ist aber auf diese Stellungsanomalien nicht zu legen. Sie beeinträchtigen weder den diagnostischen Wert sonst typischer *Hutchinson*scher Zähne, wenn sie fehlen, noch machen sie allein im übrigen normale Zähne verdächtig. Der Zwischenraum zwischen den oberen mittleren Schneidezähnen insbesondere ist ja sogar häufig bei sicher syphilisfreien Individuen zu beobachten.

Fig. 30.

Einseitiger *Hutchinson*scher Zahn. Außerdem „Sattelnase“.

Wir müssen noch erwähnen, daß die typische Form des *Hutchinson*schen Zahnes meist symmetrisch an den beiden mittleren oberen Schneidezähnen ausgebildet ist. Es kommen aber auch Fälle vor, bei denen nur einer der beiden Schneidezähne die *Hutchinson*-Form zeigt, während der andere normal gestaltet ist. Fig. 30 gibt einen Fall mit „einseitigem *Hutchinson*schen Zahn“ wieder.

Zum Schluß seien noch zwei kurze, aber nicht unwichtige Bemerkungen eingefügt: *Hutchinson*sche Zähne sind kein Zeichen für noch bestehende Krankheit. Sie sind ein Stigma der congenitalen Syphilis, also etwas, was unter dem Einfluß der congenitalen Syphilis entsteht und als solches bestehen bleibt, auch wenn die congenitale Syphilis mit oder ohne Behandlung ausgeheilt ist. Es besteht also die Möglichkeit, daß bei einem Träger von *Hutchinson*schen Zähnen die Syphilis congenita ausgeheilt ist und sonst weder durch klinische, noch serologische Untersuchungsmethoden nachweisbar ist.

Es muß ferner betont werden, daß eine congenitale Syphilis nicht vor einer nochmaligen Infektion schützt. Wenn früher der Schluß gezogen wurde, daß

*Hutchinson*sche Zähne deshalb kein congenital syphilitisches Stigma sein könnten, weil man akquirierte Syphilis bei Trägern solcher Zähne beobachten könne und eine zweimalige Infektion mit Syphilis offenbar unmöglich sei, so müssen wir nach unseren heutigen Kenntnissen diese Schlußfolgerung für irrtümlich erklären, weil wir heute wissen, daß ein congenital Syphilitischer sehr wohl noch eine Syphilis erwerben kann, daß es eine Syphilisimmunität in dem alten Sinne nicht gibt.

Der *Fournier*sche Zahn.

Unter der Bezeichnung des *Fournier*schen Zahnes wollen wir eine Zahnform besprechen, die vor *Fournier* schon von *Parrot* und *Magitot* beschrieben

Fig. 31.

*Fournier*sche Zähne.

Fig. 32.

*Fournier*sche Zähne von oben gesehen.

wurde. Es handelt sich dabei um Veränderungen an den ersten bleibenden Molaren. *A. Fournier* gibt davon folgende Beschreibung: „Es gibt nur einen einzigen Mahlzahn, welcher dem Einfluß der hereditären Syphilis unterliegt, d. i. der erste große Mahlzahn. Diese Verbildung besteht in einer wirklichen Atrophie der Zahnkrone (Spitzenatrophie von *Parrot*). Der Körper des Zahnes ist in Zweidrittel oder Dreiviertel seiner Höhe normal gebildet, aber sein oberes Segment ist im Gegenteil in allen Durchmessern vermindert, wie atrophiert, wie ausgenagt. Noch mehr. Es scheint dieser Teil des Zahnes durch eine circuläre Rinne von dem unteren Segment abgetrennt, es scheint das obere Segment wie in das untere hineingesteckt, so daß man bei dem ersten Anblick sagen würde, es stehe ein kleinerer aus einem größeren Zahn heraus, oder es rage ein Zahnbeinstumpf aus einer normalen Krone heraus (*Magitot*). Wenn man die Sache genauer untersucht, so sieht man, daß die Kaufläche dieses Zahnes vollständig

verändert ist. Anstatt glatt, einheitlich, zierlich in eine Reihe von Höckerchen oder Spitzen geteilt zu sein, welche wellenförmige Streifen teilen, ist sie vollständig unregelmäßig, von Stacheln, von runzeligen Erhabenheiten, konisch spitz oder körnig, ausgehöhlt durch seichtere oder tiefere Höhlungen, von denen einzelne bis in das Dentin eindringen, den Anblick einer Zertrümmerung darbietend. Unter anderem hat die Oberfläche statt einer Perlmutterfarbe, statt des Milchweißes, welches dem normalen Zahne eigentümlich ist, eine gelbliche, bräunliche, schmutzige Färbung."

Diese Veränderungen an den ersten bleibenden Molaren haben, der Literatur nach zu urteilen, nicht soviel Beachtung gefunden wie die Veränderungen an den mittleren oberen Schneidezähnen. Eingehender befaßte sich *Zinsser* mit ihnen. Er schreibt darüber: „Der vorzüglichen Schilderung von *Fournier* ist kaum etwas hinzuzufügen. In weniger ausgesprochenen Fällen ist die atrophische Zahnkuppe nicht so scharf von der normalen Krone abgesetzt. Die Hypoplasie kann unter Umständen nur die Zahnhöcker betreffen, bleibt aber immer sehr deutlich zu erkennen. Die atrophische Partie braucht nicht notwendigerweise durch eine ringförmige Furche vom normalen Zahn abgegrenzt zu sein. Man sieht gelegentlich eine ziemlich plötzlich einsetzende konische Verjüngung des distalen Drittels oder Viertels. Ferner ist zu erwähnen, daß von den schmelzlosen oder schmelzarmen Stellen der Kaufläche sehr häufig eine zur vollständigen Zerstörung des Zahnes führende centrale Caries ausgeht, die sich sehr deutlich von der gewöhnlichen marginalen Caries unterscheidet und die im Anfange, solange der periphere Schmelzsaum noch in einiger Breite erhalten ist, ein Bild gibt, das etwa mit einem ringförmigen Korallenatoll verglichen werden kann. Sehr häufig findet man, daß einer oder mehrere der ersten Molaren vollkommen fehlen. Fehlen alle vier, dann kann man höchstens aus dem Vorhandensein von Atrophien an der Kaufläche anderer Zähne und besonders an dem Vorhandensein von *Hutchinson*-Zähnen vermuten, was zu ihrer Zerstörung geführt hat. Wenn an einem oder mehreren ersten Molaren die Hypoplasie der Kaufläche vorhanden ist, dann kann man mit Sicherheit annehmen, daß auch die fehlenden Zähne ursprünglich dieselbe Veränderung zeigten, da die Atrophie der Kaufläche immer systematisch auftritt und niemals etwa nur einzelne Zähne betrifft, es sei denn, daß sie einmal nur eben angedeutet ist."

Cavallaro hat oft als einziges Symptom der congenitalen Syphilis eine Spitzenatrophie an den ersten Molaren gefunden, die er für ebenso wichtig hält, wie den *Hutchinson*schen Zahn.

Der *Moon*sche Zahn
(„Knospenform" der ersten bleibenden Molaren).

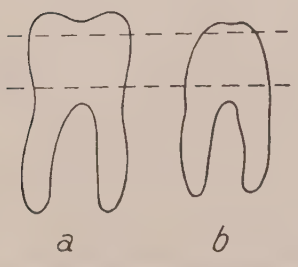
Auf eine besondere charakteristische Formveränderung der ersten bleibenden Molaren machte *Moon* im Jahre 1884 aufmerksam. Er beschreibt diese als „reduced in size and dome shapped through the dwarfing on the central tubercle of each cusp". Diese Molarenveränderung sei von einiger klinischer Wichtigkeit, weil sie gelegentlich charakteristisch sei, wenn die Schneidezähne normal sind.

Auch *Hutchinson* erwähnt die Beobachtung von *Moon*: „Zuverlässige Beobachter — *Moon* u. a. — sprechen auch von charakteristischen Eigentüm-

lichkeiten der Molarzähne; dieselben sollen in kuppelförmigen hohlen Auswölbungen der Krone bestehen. Bezüglich dieser und vieler anderer ebenfalls wertvoller Kennzeichen kann ich aber nur immer und immer wieder zur Vorsicht raten."

In neuester Zeit wurde diese von *Moon* beschriebene Zahnform von *Pflüger* neu entdeckt. Er nennt sie „Knospenform", eine Bezeichnung, die im Deutschen diese Form glücklich trifft. Er beschreibt sie folgendermaßen: „Die Form der Krone im ganzen ist verändert bei gut erhaltener Schmelzschicht. Der Zahn hat seinen größten Durchmesser im Bereich des Zahnhalses, während der normale Molar seinen größten Durchmesser im Bereich der Kauhöcker hat. Die Kauhöcker liegen dicht nebeneinander, man hat den Eindruck, als hätte der Zahn sich nicht zu seiner vollen Größe entfaltet. Ich habe dieser Zahnveränderung deswegen den Namen ‚Knospenform' gegeben. Sowohl auf dem Querschnitt wie auf dem Längsschnitt weicht die Zahnform von der des normalen ab. Während der Querschnitt des normalen Molars ein schiefwinkeliges Viereck darstellt, nähert sich der Querschnitt eines syphilitisch veränderten Molars einem Kreise."

Fig. 33.



Schema eines normalen (*a*) und eines syphilitisch veränderten Molars (*b*) nach *H. Pflüger*.

Die Schmelzhypoplasien.

Nachdem wir den *Hutchinson*schen, den *Fournier*schen und den *Moon*schen Zahn als charakteristische und bedeutungsvolle Zahnformen beschrieben haben, müssen wir uns jetzt noch mit Zahnveränderungen beschäftigen, die *A. Fournier* gemeinsam mit den oben genannten in dem Kapitel „Erosion der Zähne" abgehandelt hat und die wir heute als Schmelzhypoplasien auffassen. Wir haben den *Hutchinson*schen Zahn und den *Fournier*schen Zahn in eigenen Abschnitten dargestellt, um schon äußerlich die Abtrennung von den Zahnveränderungen zu betonen, die wir jetzt schildern werden.

Gegen *Fournier* ist der Vorwurf erhoben worden, daß er mit seiner Darstellung der Zahnveränderungen Verwirrung angerichtet und die Grenzen zwischen den einzelnen Formen verwischt hätte. Wir wollen hier nicht untersuchen, ob der Vorwurf berechtigt ist. Tatsache ist jedenfalls, daß von vielen die Auseinandersetzungen *Fourniers* über die Zahnerosionen falsch aufgefaßt worden sind. Unter den Zahnerosionen hat *Fournier* Zahnveränderungen beschrieben, die ziemlich häufig sind und die mit congenitaler Syphilis meist nichts zu tun haben, was *Fournier* auch selber betont.

Was *Fournier* unter Zahnerosionen versteht, ergibt sich ohneweiters aus seinen Worten: „Unter der unrichtigen, leider gebräuchlichen Bezeichnung der Zahnerosion versteht man verschiedene Mißbildungen der Zähne, welche sich im Verlaufe des intrafollikulären Lebens des Zahnes entwickeln und welche sich durch eine spezielle Erkrankung der Zahnkrone zu erkennen geben, welche abgebraucht, ausgenagt, ausgebohrt, wurmstichig auf einer bestimmten Strecke ihrer Oberfläche erscheint. Die Zahnerosionen befallen nicht einen fertigen, sondern einen in der Bildung begriffenen Zahn. Die Zahnerosion ist also eigent-

lich eine Dystrophie, denn ein ursprünglich normal gebildeter Zahn wird nicht durch eine Krankheitsursache erodiert, sondern die „Zahnerosion ist das Resultat einer fehlerhaften Bildung des Zahnes, die Folge und der Ausdruck eines zeitweisen Stillstandes in der Entwicklung des Zahnes."

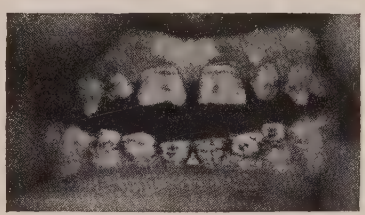
Fournier unterscheidet zwei große Hauptgruppen von Zahnerosionen, nämlich solche, die die Zahnkrone und solche, welche nur die Kaufläche befallen.

Unter den Erosionen der ersten Gruppe, die also die ganze Krone betreffen, unterscheidet er wieder vier verschiedene Typen:

1. Die napfförmige Erosion,
2. die Erosion in Facetten,
3. die furchenförmige Erosion und
4. die flächenförmige Erosion.

Die napfförmigen Erosionen kommen am häufigsten vor; sie sehen so aus, als ob eine Nadelspitze ganz leicht auf einem Wachszahn abgedrückt worden sei. Die größeren unter ihnen erscheinen wie der Abdruck eines Nadelkopfes. Sie befallen alle Zahngattungen, am häufigsten aber die Schneidezähne. Was ihre Zahl anlangt, so können sie an einem Zahn einzeln oder zu vielen vorhanden sein. Zuweilen sind sie ohne jede Anordnung verstreut, zuweilen bilden sie eine oder mehrere horizontale Reihen.

Fig. 34.



„Napfförmige" Erosionen.

Die facettenförmige Erosion kommt selten vor und ist wegen ihrer Unauffälligkeit leicht zu übersehen. *Fournier* gibt zu ihrer Beschreibung folgenden Vergleich: „Nehmen Sie an, man hätte mit einer flachen Feile und an mehreren Stellen die vordere Fläche eines Schneidezahnes bearbeitet; diese Oberfläche würde, statt ihre normale Form zu zeigen, eine Reihe von kleinen Plateaus bilden, das was man eine Facette nennt."

Die häufiger vorkommende furchenförmige Erosion besteht in horizontal eingeschnittenen Furchen. Diese können oberflächlich oder tiefer in die Zahnsubstanz eingekerbt sein. Manchmal findet man an einem Zahn statt eines einzigen Streifens zwei oder drei horizontal übereinanderliegende Furchen. Solche Zähne werden auch Stufen- oder Treppenzähne genannt.

Die flächenförmige Erosion ist ebenfalls selten. Sie breitet sich über einen großen Teil der Zahnoberfläche aus und macht sie runzelig und uneben. Manchmal sind förmliche Buchten ausgebildet, so daß das Bild einer Honigwabe entsteht.

Fig. 35.

Hypoplasie der Spitze der Eckzähne, außerdem Hypoplasien an den mittleren oberen Schneidezähnen.

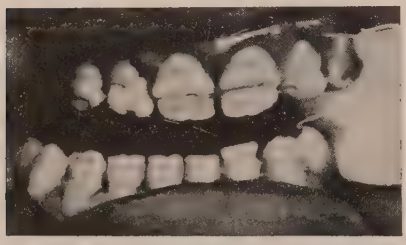
Die zweite große Gruppe umfaßt die Erosionen, die sich auf die Kauflächen beschränken. Sie sehen an den verschiedenen Arten von Zähnen verschieden aus.

Zuerst nennt *Fournier* die Erosionen der ersten bleibenden Mahlzähne. Diese haben wir ja bereits vorweggenommen.

An den Eckzähnen sind zwei verschiedene Formen zu unterscheiden. Einmal kann sich ein „V"-förmiger Einschnitt finden, als ob mit einem Messer zwei konvergierende Schnitte gemacht worden wären. Oder es findet sich eine richtige Hypoplasie der Spitze. „Man hat ein kleines gekörntes Köpfchen, welches in den Zahnkörper eingefügt erscheint, wie in eine cylindrische Zwinge hineingetrieben."

An den Schneidezähnen kommen verschiedene Formen vor. Den *Hutchinson*schen Zahn, den *Fournier* in diese Gruppe einfügt, haben wir bereits besprochen. Ferner wird der blattförmige Zahn genannt (vgl. Fig. 36). Er sieht aus, als ob ein Wachszahn an seinem distalen Ende von einer Flachzange gefaßt und zusammengedrückt worden wäre. Der freie Rand ist von vorne nach hinten verdünnt und zugleich unregelmäßig rundlich und mit vertikalen Furchen versehen. Die freien Ränder der Schneidezähne erscheinen bei einer anderen Form gezähnelt; sie heißt „sägeförmiger Zahn". Schließlich wird noch der „Gewürznelkenzahn" aufgeführt; bei dieser Form ist die Basis des Zahnes normal; erst 2—3 *mm* vor dem Ende wird der Zahn durch eine circuläre Furche eingeschnürt, aus der ein kleiner gelblicher Stumpf hervortritt. Manchmal ist dieser Stumpf noch in zwei oder drei kleine nebeneinanderstehende Sprossen eingeteilt, so daß das Bild einer Gewürznelke noch täuschender nachgeahmt wird.

Fig. 36.



„Blattförmige Zähne."

Die pathognomonische Bedeutung der Zahnveränderungen.

Wir müssen uns jetzt mit der Frage beschäftigen: Können wir Zahnveränderungen bestimmter Art für die Diagnose der congenitalen Syphilis benutzen? Sind wir berechtigt und inwieweit sind wir berechtigt aus der Beobachtung bestimmter Zahnveränderungen auf das Vorhandensein von congenitaler Syphilis zu schließen? Wir betonen gleich eingangs, daß wir bei der Erörterung dieser Frage nur die Formen in Betracht ziehen, die wir als *Hutchinson*sche und *Fournier*sche bzw. *Moon*sche Zähne beschrieben haben. Wir lassen es aber zunächst dahingestellt, ob außerdem noch andere Zahnveränderungen eine diagnostische Bedeutung haben können.

Fig. 37.

Hypoplasien an der Schneidekante.

Es ist eine verlorene Mühe, aus der Literatur die verneinenden und bejahenden Antworten auf diese Frage zusammenzustellen, schon aus dem einen Grunde, weil nicht bei allen denen, die sich dazu geäußert haben, Übereinstimmung darüber besteht, welche Zahnformen gemeint sind. Daß durch irrtümliche Auffassungen der Zahnveränderungen falsche Meinungen über ihre diagnostische Bedeutung entstehen müssen, ist selbstverständlich. Es muß ohneweiters zugegeben werden, daß eine gewisse Schulung des Auges, eine längere Übung erforderlich ist, um die typischen Veränderungen, auf die es allein ankommt,

richtig zu erkennen. Wir müssen hinzufügen, daß wir heute Bedenken hegen müssen, wenn wir aus der Vor-*Wassermann*-Zeit von Beobachtungen lesen, daß typische *Hutchinson*sche Zähne bei gesunden, nicht congenital syphilitischen Kindern gefunden worden seien. Wir wissen ja doch, daß trotz negativer Anamnese bei den Eltern, trotzdem bei einem Kinde niemals auffallende syphilitische Erscheinungen beobachtet worden sind, dennoch dieses Kind eine congenitale Syphilis haben kann, die sich vielleicht nur durch den Wassermann außer den Zahnveränderungen verrät und häufig läßt uns auch der Wassermann im Stich und wir müssen die Familienuntersuchung zum Beweise heranziehen.

Das Studium der Literatur lehrt uns, wie gesagt, zunächst nur, daß über die pathognomonische Bedeutung der Zahnveränderungen ganz beträchtliche Meinungsverschiedenheiten bestehen. Wenn wir in dieser Frage zu einem eigenen Urteil kommen wollen, so bleibt uns nichts anderes übrig, als selber kritische Untersuchungen über die Berechtigung der verschiedenen Meinungen anzustellen. Wir haben also zunächst zu untersuchen, ob die verschiedenen Wege, auf denen versucht worden ist, die Frage zur Entscheidung zu bringen, überhaupt gangbar sind. Wir müssen erörtern, ob auf diese oder jene Weise überhaupt eine richtige Antwort auf unsere Frage erwartet werden kann. Erst dann können wir eine Prüfung darüber anstellen, ob die Beweisgründe, die sich auf einem an sich brauchbaren Wege ergeben haben, stichhaltig und zwingend sind.

Ein sicherlich falscher Weg ist beschritten, wenn untersucht wird, bei wieviel sicher congenital syphilitischen Kindern typische Zahnveränderungen gefunden werden. Wir wissen, daß typische Zahnveränderungen bei congenital syphilitischen Kindern nicht häufig sind. Schon *Hutchinson* betont das ausdrücklich. Wir lesen bei ihm: „Typische syphilitische Mißbildungen der Zähne finden sich höchstwahrscheinlich nur bei einem kleinen Prozentsatz hereditär erkrankter Personen; der größere Teil zeigt geringere Defekte, ja hie und da selbst vollkommen normale und gesunde Zähne.“ Man darf also nicht die Frage aufwerfen, bei wieviel congenital Luetischen findet man typische Zahnveränderungen und daraufhin ein Urteil über die diagnostische Bedeutung der Zahnveränderungen abgeben. Die Frage muß ganz anders gestellt werden; sie muß lauten: Bei wieviel Trägern typischer Zahnveränderungen läßt sich die congenitale Syphilis nachweisen? Wenn z. B. *Hochsinger* bei Gelegenheit von Untersuchungen über das Schicksal congenital syphilitischer Kinder feststellt, daß er bei etwa 30 Kindern mit bleibenden Zähnen niemals *Hutchinson*sche Zähne fand, so ist damit gar nichts über den diagnostischen Wert dieser Zahnform gesagt. Wir brauchen hier gar nicht weiter nach Erklärungen für diese Feststellung von *Hochsinger* zu suchen.

In neuerer Zeit hat *Kranz* Zahlenangaben über Zahnanomalien bei congenitaler Syphilis gemacht. Er legt diesen Zahlen Untersuchungen zu grunde, die er an Individuen mit anderweitig nachgewiesener Lues congenita und an solchen, bei denen Syphilis nicht nachweisbar war, angestellt hatte. Auf andere Untersuchungen und Erörterungen von *Kranz,* die sich mit der Entstehung der Zahnveränderungen beschäftigen, werden wir später noch zurückkommen. Was aber die Zahlenangaben von *Kranz* über das Vorkommen von *Hutchinson*schen Zähnen bei congenital syphilitischen und syphilisfreien Personen anlangt, müssen wir feststellen, daß wir sie nicht für zutreffend erachten können, weil uns die

Anwendung des Begriffes *Hutchinson*scher Zahn, wie es *Kranz* tut, unrichtig und irrtümlich erscheint[1]. Aber ganz davon abgesehen, haben wir ja schon hervorgehoben, daß auf diesem Wege eine Beantwortung unserer Frage über die pathognomische Bedeutung der *Hutchinson*schen Zähne gar nicht möglich ist.

Können wir nun die Frage der diagnostischen Bedeutung der Zahnveränderungen auf Grund ihrer Pathogenese beantworten? Dazu müssen wir sagen: Unter der Voraussetzung, daß die Entstehungsweise der von uns als typisch beschriebenen Zahnveränderungen restlos aufgeklärt wäre, könnten wir ein Urteil über ihren diagnostischen Wert abgeben. Um es ganz deutlich zu machen: Wenn wir die Entstehungsbedingungen dieser Zahnformen genau kennen, insbesondere wissen, welche Rolle die congenitale Syphilis dabei spielt oder nicht, so wissen wir damit auch, ob wir aus den Zahnveränderungen eine congenitale Syphilis diagnostizieren können oder nicht. Wie steht es aber nun mit unserem Wissen über die Entstehungsweise der *Hutchinson*schen oder *Fournier*schen Zähne?

Hutchinson selber brachte die Zahnveränderungen mit lokalen Krankheitsprozessen in Zusammenhang: „Sowohl die syphilitischen als auch die durch Quecksilbergebrauch erzeugten Veränderungen der Zähne treten erst während der zweiten Dentitionsperiode auf, da beide durch Erkrankungen der Zahnsäckchen bedingt werden, welche sich erst zu einer Zeit entwickeln, wo die Kronen der Milchzähne schon vollständig verkalkt und also vor jeder Gefahr geschützt sind."

Otte führte die Entstehung der *Hutchinson*schen Zähne auf eine syphilitische Coryza in der frühen Jugend zurück.

Buschke bezog die Entstehung der *Hutchinson*schen Zähne auf eine Hypoplasie des Zwischenkiefers bei congenitaler Syphilis und nahm an, daß es auf

[1] *Kranz* untersuchte 60 Personen mit anderweitig nachgewiesener congenitaler Syphilis und fand darunter nur einen mit typischen *Hutchinson*schen Zähnen. Außerdem aber fand er in zwei weiteren Fällen an den oberen mittleren Scheidezähnen typische *Hutchinson*-Form, daneben noch *Hutchinson*-Form an den mittleren unteren und seitlichen oberen Schneidezähnen sowie Anomalien an den Sechsjahrmolaren und teilweise an den Milch- und bleibenden Eckzähnen. Er beschreibt ferner einen Fall mit einseitigem *Hutchinson*schen Zahn. — Gegen diese drei letzten Fälle wendet er ein, daß ihnen der als typisch beschriebene größere Zwischenraum zwischen den einzelnen Zähnen gefehlt habe. Es heißt dann weiter: „Es folgen dann 12 als ‚Suspekt' beschriebene Fälle, denen aber nur neben mehr oder weniger zahlreichen anderen Formen von Hypoplasien an anderen Zähnen die bewußten *Hutchinson*schen Kerben die Bezeichnung ‚Suspekt' eingetragen haben, die also keineswegs unter die Diagnose *Hutchinson*-Zähne fallen, da die eingangs beschriebenen von *Hutchinson* als allein pathognomonisch bezeichneten Charakteristica nicht vollständig vorhanden sind." Wir müssen hierzu bemerken, daß *Kranz* den Begriff *Hutchinson*scher Zahn viel zu eng faßt. Ich will hier nicht auf alle die einzelnen von ihm angegebenen Fälle eingehen, zumal die Abbildungen nicht alle gleich gut sind; auf Tafel II ist aber auf Fig. 12 ein deutliches Bild von sehr schönen *Hutchinson*schen Zähnen und es ist nicht einzusehen, warum sie nicht als solche gezählt werden. Es sind also unter den 12 als „Suspekt" bezeichneten doch wohl noch echte *Hutchinson*sche Zähne enthalten, zum mindesten ist aber doch kein Grund vorhanden, die oben genannten drei von der Berechnung als *Hutchinson*sche Zähne auszuschließen, weil die Zwischenräume zwischen den beiden oberen mittleren Schneidezähnen, die im übrigen die *Hutchinson*-Form zeigen, fehlen oder weil noch andere Zähne als die beiden mittleren oberen Schneidezähne anormale Bildungen aufwiesen. Wenn dann *Kranz* seine Befunde in Prozentzahlen zusammenfaßt und angibt, bei congenital Luetischen die *Hutchinson*schen Zähne nur in 1·66% gefunden zu haben, so können wir diese Zahl nicht als richtig anerkennen, sie ist sogar falsch!

Grund dieser Hypoplasie auch zu Wachstumsstörungen in den mittleren Schneidezähnen komme, woraus die halbmondförmige Kerbe resultiere. „Somit scheint es uns, als ob unsere Aufmerksamkeit mehr dem Zwischenkiefer als den Zähnen selbst gehört, da ihre Veränderungen, d. h. also der sog. Typ der *Hutchinson*schen Zähne nur eine sekundäre Erscheinung auf Grund der primären Störung im Zwischenkiefer selbst darstellt.“ Von *Kranz* und *Kaftan* wurde diese Erklärung späterhin bestritten.

Hochsinger neigt dazu, die Zahnveränderungen bei der congenitalen Syphilis als auf dem Umwege über die Rachitis entstanden zu erklären.

Nachdem die Spirochaeta pallida als Erreger der Syphilis erkannt worden war, lag es nahe, daran zu denken, ob die Zahnveränderungen nicht durch eine Wirkung der Spirochäten an Ort und Stelle erklärt werden könnten und zu untersuchen, ob sich in den Zahnkeimen Spirochäten nachweisen lassen. Tatsächlich konnten denn auch *Pasini, Cavallaro* u. a. Spirochätenbefunde erheben. Anderseits suchte *Kranz* vergeblich darnach. Aber können uns die Spirochätenbefunde in den Zahnanlagen etwas sagen? Einmal ist es nichts Besonderes, wenn bei einem Foetus, der einer allgemeinen Spirochätensepsis erlegen ist, wie überall im Organismus, auch in den Zahnkeimen Spirochäten zu finden sind. Außerdem aber müssen wir bedenken, daß das Vorhandensein von Spirochäten irgendwo im Organismus nicht unbedingt eine Gewebsreaktion an dieser Stelle hervorrufen muß. Wenn wir auf Grund der Spirochätenuntersuchungen in den Zahnkeimen eine lokale Wirkung der Spirochäten auch nicht ausschließen und für ganz unmöglich halten können, so haben anderseits diese Untersuchungen auch keinen Beweis für die lokale Wirkung der Spirochäten gebracht.

Seit jeher ist nun die Tatsache aufgefallen, daß Zahnmißbildungen immer an symmetrischen Zähnen zu finden sind. Können wir daraus Schlüsse auf ihre Entstehungsweise ziehen?

Zweifellos kann eine Mißbildung der Zahnform nur dann entstehen, wenn eine störende Einwirkung den Zahn während seiner Bildung, während der Zeit, in der er seine endgültige Form noch nicht angenommen hat, trifft.

Fig. 38.

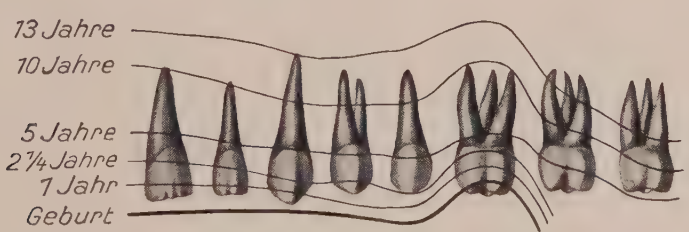


Tabelle der Verkalkung der bleibenden Zähne nach *Rauber-Kopsch.*

Wirkt eine Schädigung auf einen in der Bildung begriffenen Zahn ein, so kann sie nur dort, wo der Zahn noch nicht verkalkt ist, ihre Spuren hinterlassen. Die Teile des Zahnes, die bereits verkalkt sind, müssen ihre einmal angenommene Form behalten; nur die Caries vermag dann noch etwas daran zu verändern. Wir können weiter sagen, je früher die Störung der Zahnbildung einwirkt, desto näher dem distalen Ende des Zahnes muß sie ihren bleibenden

Ausdruck finden und je länger sie einwirkt, desto breiter muß die mißgestaltete Zone werden.

Aus der Anatomie ist uns bekannt, daß bestimmte Zahngruppen in einem bestimmten Lebensalter mit der Verkalkung beginnen. Auf der S. 31 befindlichen Tabelle (Fig. 38) nach *Rauber-Kopsch* können wir in verschiedenen Lebensaltern den Stand der Verkalkung ablesen[1]:

Die mittleren oberen Schneidezähne beginnen am Ende des ersten Vierteljahres mit der Verkalkung und erreichen am Ende des zweiten den Umfang, der dem centralen Teile des Zahnes entspricht. Tritt nach dem ersten Vierteljahr eine Störung der Zahnentwicklung ein und hört vor dem Beginne der Verkalkung der seitlichen Scherbchen auf, so wird sich an der Stelle des mittleren Scherbchens, das sich gerade während der Zeit der Störung verkalkt, ein Defekt bilden. In dieser Weise etwa müssen wir uns die Entstehung des *Hutchinson*schen Zahnes vorstellen.

Wir wissen, daß die Zähne einer Gruppe gleichzeitig und etwa im selben

[1] Aus der Entwicklungsgeschichte der Zähne sei hier an folgendes erinnert: Zwei Keimblätter, Ektoderm und Mesoderm sind an der Bildung der Zähne beteiligt. Bei einer Länge des Embryos von 11 *mm* finden wir die erste Zahnanlage. Aus der sog. Zahnleiste entwickeln sich die Milchzähne, die beim etwa 10 Wochen alten Embryo alle gleichzeitig angelegt sind und die zwischen der 17. und 18. Woche mit der Verkalkung beginnen. Ende des 4. Fötalmonats beginnt die Zahnleiste an ihrem hinteren Ende weiter zu wachsen und bildet in der 17. Woche die erste Anlage für den ersten bleibenden Molarzahn. In ähnlicher Weise erfolgt die Bildung der Anlage der zweiten Molarzähne im 9.—10. Monat nach der Geburt und des Weisheitszahnes im 5. Lebensjahr. Die bleibenden Schneidezähne, Eckzähne und Prämolaren, zusammen als „Wechselzähne" bezeichnet, gehen aus einer sog. Ersatzleiste hervor, die ein Abkömmling der Zahnleiste ist. Die ersten Anlagen für die bleibenden Schneidezähne werden in der 23., die der Eckzähne in der 24. Fötalwoche nachweisbar. Die ersten Anlagen für die Prämolaren zeigen sich zur Zeit der Geburt, für die zweiten Prämolaren erst im 10. Lebensmonat. Zur Zeit der Geburt sind also vorhanden: neben der mehr oder weniger weit entwickelten Anlage des Milchgebisses die Keime der Schneide- und Eckzähne und der ersten Molaren des bleibenden Gebisses, ferner die ersten Anfänge der Anlagen der Prämolaren.

In erster Linie interessieren uns hier die Zeiten der Verkalkung der oberen mittleren Schneidezähne und der ersten Molaren. *Berten* hat genaue Messungen der Zahnscherbchen von verschieden alten Kindern ausgeführt (als Zahnscherbchen bezeichnet man das erste dem Dentinkeime aufsitzende aus Zahnbein und Schmelz bestehende Gebilde). Darnach findet man beim Neugeborenen nur an den ersten Molaren 4 isolierte Scherbchen in der Größe von $^1/_2$—2 *mm* an der Stelle der einzelnen Kauhöcker.

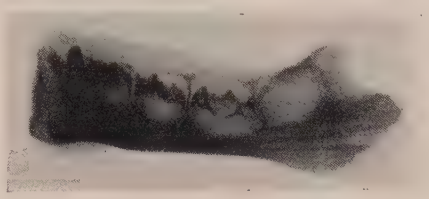
Ein Vierteljahr nach der Geburt findet man die Scherbchen der ersten Molaren doppelt so groß und je zwei miteinander verwachsen. An den mittleren oberen Schneidezähnen beginnt die Verkalkung.

Ein $^1/_2$ Jahr nach der Geburt sind die Scherbchen an den Molaren weiter gewachsen; an den mittleren oberen Schneidezähnen findet man Scherbchen von 1—2 *mm* Größe, welche die Form des mittleren Teils dieser Zähne bilden. Die Scherbchen der Eckzähne stellen in diesem Zeitpunkte kleine Spitzen dar. Im Alter von $^3/_4$ Jahren kann man an den Schneidezähnen eine bedeutende Vergrößerung der Scherbchen in Höhe und Breite wahrnehmen.

Die Vergrößerung der Zahnscherbchen findet in der Weise statt, daß sich immer neues Zahnbein von innen und neuer Schmelz von außen anlagert, u. zw. so lange, bis Zahnbein und Schmelz ihre normale Größe erreicht haben. Die Verkalkung beginnt an den höchsten Punkten, also an den Kauhöckern und an dem centralen Teil der Schneidezähne. Hat der Schmelz an diesen Stellen seine normale Höhe erreicht, so findet die weitere Anlagerung von Substanz an den Seiten statt, wodurch die Breite des Zahnes geschaffen wird.

Zeitmaße verkalken. Finden wir nun an den Kauhöckern der ersten bleibenden Molaren und an den mittleren oberen bleibenden Schneidezähnen Mißbildungen, so sagt uns das, daß die Zahnentwicklung kurz nach der Geburt bzw. in den ersten Lebensmonaten gestört worden ist. Weil alle Zähne derselben Gruppe von einer Störung getroffen worden sind, können wir weiter als sicher annehmen, daß eine gemeinsame Störung eingewirkt hat. Bis dahin liegen die Dinge vollkommen klar; jetzt aber beginnen die Schwierigkeiten.

Fig. 39.



Röntgenbild des Unterkiefers eines Neugeborenen.

Wenn wir beweisen könnten, daß außer der congenitalen Syphilis, um die fragliche Zeit nichts anderes eine Störung der Zahnentwicklung als die congenitale Syphilis verursachen könnte, wenn wir mit Sicherheit alle anderen Ursachen ausschließen könnten, dann wäre unsere Frage gelöst, wir könnten eben dann sagen: Finden wir an den distalen Enden der ersten Molaren und mittleren oberen Schneidezähne Formveränderungen, so können sie nur durch die congenitale Syphilis verursacht worden sein[1].

Diesen Beweis können wir leider nicht führen. Daß die congenitale Syphilis Störungen der Zahnentwicklung herbeiführen kann, scheint sicher; wir können aber nicht behaupten, daß sie allein dazu fähig ist. *Hochsinger* schreibt in diesem Sinne: „Es kann zwar keinem Zweifel unterliegen, daß die in Rede stehende Zahndifformität an den bleibenden mittleren oberen Schneidezähnen hereditär syphilitischer Individuen tatsächlich vorkommt — und wahrscheinlich ist auch die von *Hutchinson* für die Entstehung dieser Zahnanomalie abgegebene Erklärung: Ernährungsstörung des Zahnkeimes unter dem Einflusse der syphilitischen Erkrankung — eine ganz richtige. Allein denselben schädigenden Einfluß, welchen die Syphilis auf den Zahnkeim nehmen kann, können alle möglichen anderen akuten oder chronischen Infektions- und Allgemeinerkrankungen gewinnen, wenn sie zur Zeit vor Durchbruch der bleibenden Zähne sich eingestellt haben."

Mit einiger Wahrscheinlichkeit können wir aber auf Grund der Erfahrung doch sagen, daß unter den schweren Erkrankungen, die den Säugling kurz nach der Geburt und während des ersten Lebenshalbjahres treffen, die congenitale Syphilis eine große Rolle spielen muß.

In neuerer Zeit ist versucht worden, alle Veränderungen der Zahnform, sowohl die als charakteristisch für congenitale Syphilis geltenden als auch sämtliche anderen, auf eine gemeinsame Wurzel zurückzuführen: *Erdheim* beobachtete bei Ratten, denen er die Epithelkörperchen entfernt hatte, neben tetanischen Erscheinungen, Veränderungen an den Nagezähnen, die sowohl den

[1] Aus diesem Gedankengang heraus würden wir neben den typischen *Hutchinson*schen Zähnen auch andere Verbildungen der Zahnform, soweit sie die Schneidekanten betreffen, mit der Syphilis in Zusammenhang bringen müssen. Ich führe das in diesem Zusammenhang an, ohne mich weiter damit auseinanderzusetzen, vor allen Dingen aus dem Grunde, um Mißverständnissen zuvorzukommen. Soviel darf jedoch gesagt werden, daß die ebengenannten Zahnformen der inneren oberen Schneidezähne neben den *Hutchinson*schen Zähnen Beachtung und eingehendes Studium verdienen (vgl. Fig. 37).

Schmelz als auch das Dentin betrafen. Damit wurden die Zahnveränderungen in Beziehung zu innersekretorischen Störungen gesetzt. Diese Arbeiten wurden von *Kranz* nachgeprüft und erweitert. Er faßte seine Meinung dahin zusammen: „Auf Grund meiner sehr ausgedehnten Untersuchungen auf dem Gebiete der Zahn- und Stellungsanomalien behaupte ich, daß alle Wachstumsstörungen in der Entwicklungsperiode, zu denen ja auch die Zahn- und Kieferveränderungen gehören, für die von den verschiedenen Autoren die verschiedensten Ursachen, von den einfachsten äußeren bis zu den kompliziertesten inneren verantwortlich gemacht wurden, letzten Endes eine gemeinsame Ursache haben, für die keineswegs lokale mechanische Einflüsse, auch nicht die lokale Wirkung der Spirochäten in loco, oder irgendwelche Bakterien, auch nicht Ernährungsstörungen allein, wohl aber Bilanzstörungen im Kalkstoffwechsel, die ihre Ursache in inneren Drüsenstörungen haben, verantwortlich sind. Bei der relativ häufigen Erkrankung der inneren Drüsen bei congenital Syphilitischen ist es möglich, daß relativ häufig Zahn- und Kieferanomalien bei diesen Patienten gefunden werden, die ihre Ursache in diesen inneren Drüsenstörungen haben; nur da wies die mikroskopische Untersuchung Störungen in der Zahnentwicklung auf, wo nach dem Obduktionsbefund zugleich auch innere Drüsen erkrankt waren."

Daß bei congenitaler Syphilis öfter anatomische Veränderungen in den Drüsen mit innerer Sekretion gefunden werden, ist seit langem bekannt; ich erinnere hier nur an die Zusammenstellung von *Bab*. Die Vermutung, daß Zahnveränderungen bei congenital Syphilitischen auf dem Umwege über Funktionsstörungen der innersekretorischen Drüsen zu stande kämen, wurde auch von *Josefson* und von *Cederkreuz* geäußert. Der letztere schreibt: „Es ist bekannt, daß die Syphilisspirochäte sich gern in den Drüsen des Körpers einnistet, und darum kann man sich in diesen Fällen vorstellen, daß luetische Prozesse in irgendwelchen endokrinen Drüsen eine veränderte innere Sekretion hervorrufen könnten. In diesem Zusammenhange will ich auch als eine Hypothese die Möglichkeit hervorheben, daß jene Dystrophien an den Zähnen, welche man bei der congenitalen Lues findet, ja, daß vielleicht die ganze *Hutchinson*sche Trias Folgen innersekretorischer, von luetischen Drüsenveränderungen verursachten Störungen sein könnten."

Auf den ersten Blick möchte man meinen, daß diese Gedankengänge etwas ungemein Bestechendes haben. Wenn man aber bedenkt, daß ziemlich häufig Gewebsveränderungen in den innersekretorischen Drüsen gefunden worden sind, müßte man doch erwarten, daß viel mehr congenital Syphilitische Zahnveränderungen zeigten, als es tatsächlich der Fall ist. Ferner erscheint es doch nicht unbedenklich, aus der Tatsache, daß die Rachitis Zahnveränderungen verursacht[1], die Rachitis einfach als eine Erkrankung der Drüsen mit innerer Sekretion hinzustellen. Mit der Frage der Ätiologie der Rachitis ist eines der schwierigsten

[1] Es ist eine allgemeine Meinung, daß vorzüglich die Rachitis Mißbildungen der Zähne verursacht. Ein unmittelbarer, ursächlicher Zusammenhang besteht aber wohl wahrscheinlich nicht, denn sonst müßten einmal die „rachitischen Zähne" bei dem großen Prozentsatz der rachitischen Kinder viel häufiger vorkommen und anderseits beobachten wir schwere rachitische Veränderungen am Knochensystem und trotzdem ganz normal gebildete Zähne. Auch das Kapitel der Zahnmißbildungen bei Rachitis bedarf noch des Studiums und der Aufklärung!

Probleme der Kinderheilkunde angerührt und man wird gut tun, die unmittelbaren Zusammenhänge zwischen Rachitis und innerer Sekretion vorläufig für noch nicht hinreichend bewiesen zu erachten. Die experimentellen Befunde, daß nämlich durch die Beeinflussung der inneren Sekretion durch Exstirpation solcher Drüsen Zahnveränderungen und Störungen des Kalkstoffwechsels verursacht werden können, sollen gar nicht angezweifelt werden; es muß aber festgestellt werden, daß mit diesen Experimenten nicht bewiesen ist, daß innersekretorische Störungen die einzige Ursache einer Störung des Kalkstoffwechsels und der Zahnveränderungen sind. So müssen wir am Schlusse gestehen, daß wir in unserer Erkenntnis bis heute doch nicht wesentlich über das hinausgekommen sind, was schon *A. Fournier* über diese Dinge sagte: „Auf einer bestimmten Etappe seiner Entwicklung erhält der Zahn zu seiner vollständigen und korrekten Bildung nicht mehr die notwendige Summe seines Nahrungsmaterials. Konsequenterweise entwickelt sich dann der Zahn fehlerhaft und unvollständig und die Ernährungsstörung, dieser Stillstand der Entwicklung, wird dadurch erkannt, daß sich an der Krone eine atrophische Zone bildet, welche man als Erosion bezeichnet. Wäre es daher möglich, anzunehmen, daß die Lues allein das Privilegium hätte, eine Ernährungsstörung, welche das Zahnsystem betrifft, hervorzurufen? Muß man nicht vielmehr glauben, daß eine Läsion dieser Art, die nichts Specifisches an sich hat, durch eine jedwede Krankheitsursache veranlaßt werden kann, wenn dieselbe nur im stande ist, eine tiefe Ernährungsstörung zu erzeugen?“

Wir müssen feststellen, daß unsere Kenntnisse über die Entstehungsweise der Zahnveränderungen noch recht lückenhaft sind und daß wir auf Grund dieser Kenntnisse eine klare und eindeutige Antwort auf die Frage, ob bestimmten Zahnveränderungen eine diagnostische Bedeutung zukommt, nicht geben können.

„Hier muß die Klinik zunächst noch ein gewichtiges Wort mitsprechen. Rein auf Grund klinischer Beobachtungen hat *Hutchinson* die Ausbuchtung der mittleren oberen Schneidezähne und hat *Fournier* die Hypoplasie an der Kaufläche der ersten Molaren als Stigma der congenitalen Syphilis angesprochen“ (*Zinsser*). Damit kommen wir auf unsere, bereits am Anfang dieses Kapitels ausgesprochene Frage zurück: Bei wieviel Trägern typischer Zahnveränderungen finden wir eine congenitale Syphilis? Wenn wir die Literatur daraufhin ansehen, wie viele Autoren diese Frage zur Grundlage ihrer Eröterungen über die pathognomonische Bedeutung der Zahnveränderungen gemacht haben, so finden wir nicht sehr viele, unter ihnen finden wir aber die besten Kenner dieser Dinge! *A. Fournier* schreibt: „Aber dasjenige, was das beste Zeichen bildet, dasjenige, was als ein festes, sicheres Zeichen der ererbten Syphilis hingestellt werden kann, das ist die halbmondförmige Auskerbung des freien Randes, das ist das, was man den *Hutchinson*schen Zahn nennt. Diese eigentümliche Form der Erosion, besonders wenn sie ihre Lieblingsstelle betrifft (nämlich die mittleren oberen Schneidezähne) ist ein Element der Diagnose von unbestreitbarem Werte. Werden wir mit *Hutchinson* sagen, daß es ein pathognomonisches Zeichen ist? Werden wir sagen, daß man allein durch diese Mißbildung der mittleren oberen Schneidezähne den Einfluß der ererbten Syphilis beurkunden kann? Nein! Ich würde

nicht so weit gehen.“ Nachdem *Fournier* diesen Vorbehalt geäußert hat, fährt er mit folgenden Worten — und das ist das, worauf es ankommt und was leider bei der Zitierung dieses Kronzeugen häufig weggelassen wird — fort: „Und dennoch müßte ich erst einen Fall finden, in dem dieses Zeichen mich getäuscht hat. Ich müßte erst einen einzigen Fall der Zahnmißbildung einer halbmondförmigen Kerbung des freien Randes finden, welcher sich unter einem anderen Einfluß als dem der hereditären Syphilis gebildet hätte, so daß ich, wenn ich mich an die Resultate meiner eigenen Beobachtung halten würde, wohl versucht wäre, die Specificität des *Hutchinson*schen Zahnes zu versichern.“

Zahlenangaben, die wir als Antwort auf unsere oben gestellte Frage benutzen können, stammen unter anderen von *H. Neumann*: „Während ich bei meiner beschränkten Erfahrung nicht mit Sicherheit entscheiden kann, ob etwa echte *Hutchinson*sche Zähne in sehr seltenen Fällen auch ohne Zusammenhang mit Syphilis vorkommen mögen, konnte ich mich jedenfalls davon überzeugen, daß ihr Zusammenhang mit Syphilis sehr häufig vorhanden oder mindestens wahrscheinlich ist. In 25 Fällen sicherer *Hutchinson*scher Zähne war von mir 14mal Lues der Eltern oder der Kinder bestimmt nachzuweisen, während in 11 Fällen dieser Nachweis — zum Teil aus rein äußerlichen Verhältnissen — nicht erbracht wurde.“ Späterhin gab *Oberwarth* aus der *Neumann*schen Klinik folgende Zahlen an: „Von sämtlichen 27 Kindern, bei denen wir *Hutchinson*sche Zähne beobachteten, litten 24 sicher, 3 sehr wahrscheinlich an hereditärer Syphilis.

Ferner müssen wir in diesem Zusammenhang auf Untersuchungen von *Zinsser* zurückkommen; er schrieb darüber: „Zunächst möchte ich nochmals besonders hervorheben, daß, wenn ich jetzt von Zahnhypoplasien spreche, ich lediglich die *Hutchinson*schen Zähne und die Hypoplasien der Kaufläche der ersten Molarzähne meine.“ Es wurden 66 Personen im Alter von 7—32 Jahren mit Zahnhypoplasien untersucht.

Bei 41 von diesen konnte entweder Syphilis congenita bei ihnen selbst oder ihren Geschwistern festgestellt werden, oder ihre Eltern litten an Syphilis. 33 hatten positive *Wassermann*-Reaktion. Von den 8 negativen hatten 3 manifeste Erscheinungen von congenitaler Syphilis (Ulcus cruris lueticum, luetische Knochenerkrankungen). Bei einem litt die Mutter an tertiärer Syphilis. Zweimal hatte der Vater positive *Wassermann*-Reaktion, zweimal hatte ein Bruder congenitale Syphilis.

Bei 8 Fällen lag ein begründeter Verdacht auf Syphilis vor (dreimal fanden sich sehr verdächtige Knochenveränderungen im Röntgenbild; einmal hatte die Mutter Sattelnase und Taubheit; einmal bestand Sattelnase; zweimal [Geschwister] hatte die Mutter mehrere Aborte gehabt und wies verdächtige Knochenveränderungen auf; einmal hatte die Mutter Aborte gehabt und litt viel an Kopfschmerzen; einmal waren mehrere Geschwister früh gestorben und die Mutter hatte Fehlgeburten gehabt; einmal waren beide Eltern früh plötzlich gestorben).

Bei 16 Fällen konnten keinerlei Anhaltspunkte für Syphilis gefunden werden.

Wenn man bedenkt, welche Schwierigkeiten unter Umständen der Feststellung der congenitalen Syphilis entgegenstehen, dann muß man ohneweiters zugeben, daß auch unter den negativen Fällen sich noch congenital syphilitische befinden konnten und befinden mußten.

Nachdem *Zinsser* im einzelnen auf die möglichen Schwierigkeiten bei dem Nachweis einer congenitalen Syphilis in späteren Jahren hingewiesen hat, kommt er zu dem Schlusse: „Muß man sich nicht wundern, daß es nicht mehr als 16 unter den 66 Personen sind, bei denen sich keinerlei Anhaltspunkte für Syphilis congenita fanden?“

Wenn wir zum Schlusse unsere eigene Meinung über die diagnostische Bedeutung der Zahnveränderungen aussprechen sollen, so würden wir etwa folgendermaßen sagen:

Die klinische Erfahrung hat uns gelehrt, daß wir bei Personen mit typischen *Hutchinson*schen oder *Fournier*schen Zähnen sehr häufig die congenitale Spyhilis einwandfrei nachweisen können. Wenn wir auch keine eindeutige und sichere Antwort auf die Frage der pathogenetischen Zusammenhänge zwischen diesen Zahnveränderungen und der congenitalen Syphilis geben können, so ist doch die klinische Erfahrung für uns ein hinreichender Grund nach weiteren Merkmalen der congenitalen Syphilis zu suchen in allen den Fällen, bei denen wir typische Zahnveränderungen finden. Unser Verdacht ist dann so stark, daß wir unsere Nachforschungen nicht eher aufgeben, bis wir alle Untersuchungsmöglichkeiten erschöpft haben. Wir dürfen hinzufügen, daß wir bei typischen *Hutchinson*schen Zähnen fast immer unseren Verdacht bestätigt gefunden haben. Um es ganz deutlich und mit einfachen Worten zu sagen: Wir wissen nicht, wie durch die congenitale Syphilis die *Hutchinson*schen Zähne entstehen. Die Erfahrung hat uns aber gelehrt, daß die Träger der *Hutchinson*schen Zähne congenitale Syphilis haben.

Wir wollen nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß es persönlicher Erfahrung bedarf, um die typischen Zahnveränderungen von anderen, die keine Bedeutung für die Diagnose der congenitalen Syphilis haben, sicher zu unterscheiden. Wir müssen anderseits betonen, daß es sich reichlich lohnt, sich Kenntnisse über diese Dinge anzueignen. Wer es sich nur zur Gewohnheit macht, bei der Untersuchung eines jeden Kranken — und das sollte eigentlich jeder Arzt tun! — auch die Mundhöhle zu besichtigen und wer dabei auch der Zahnform noch ein wenig Aufmerksamkeit schenkt, wird die notwendige Schulung des Auges sehr bald besitzen. Die Bedeutung der Zahnveränderungen für die Diagnose der congenitalen Syphilis liegt vor allen Dingen auch darin, daß die Zahnveränderungen ohneweiters und unauffällig bei einem Blick in den Mund wahrgenommen werden können, wenn man sich nur die Mühe dazu nimmt. Stellen wir aber in einem Falle *Hutchinson*sche Zähne fest, so kann das für die Auffassung eines krankhaften Zustandes von der größten Bedeutung sein, weil vielleicht die Zahnveränderungen der erste Anlaß sind, an die Möglichkeit einer congenitalen Syphilis zu denken. Das Denken an die congenitale Syphilis aber ist in vielen Fällen der erste und wichtigste Schritt für die Diagnose!

Die Keratitis parenchymatosa.

In diesem Kapitel wollen wir nur diejenigen congenital syphilitischen Veränderungen an den Augen besprechen, die bei der Besichtigung eines Kranken ohneweiters bemerkt werden können. Wir wollen dagegen nicht eingehen auf die Veränderungen am Augenhintergrund und die selteneren Befunde, die mit der

congenitalen Syphilis in Verbindung gebracht werden müssen, deren Erkennung aber spezialistische Erfahrungen oder kompliziertere Untersuchungsmethoden zur Voraussetzung haben.

Das größte Interesse unter den congenital syphilitischen Augenerkrankungen beansprucht die Keratitis parenchymatosa. Sie stellt die „charakteristische Form congenital syphilitischer Augenaffektionen dar“ (*Igersheimer*). *Hutchinson* hat ihre Bedeutung auf Grund seiner Beobachtungen zuerst richtig erkannt und überzeugend dargelegt. In der Folgezeit ist *Hutchinsons* Anschauung nur teilweise anerkannt, teilweise aber bestritten worden. Durch die modernen Untersuchungsmethoden aber ist der Streit der Meinungen zu gunsten von *Hutchinson* entschieden worden. Wir können heute sagen, daß die typische Keratitis parenchymatosa fast ausnahmslos durch die congenitale Syphilis bedingt ist.

Wir müssen es uns versagen, uns hier mit der Pathogenese der Keratitis parenchymatosa zu beschäftigen. Die Tatsache, daß die Keratitis parenchymatosa sich geradezu ausschließlich auf dem Boden der congenitalen Syphilis entwickelt und bei erworbener Syphilis praktisch überhaupt nicht vorkommt, ist von dem größten Interesse[1]. Leider sind wir bis jetzt über die tieferen Gründe dieses eigenartigen Verhaltens noch durchaus im unklaren und über Hypothesen noch nicht hinausgekommen. Diese aber zu erörtern ist hier nicht der Platz.

Das Lebensalter, in dem die Keratitis parenchymatosa auftritt, liegt im wesentlichen zwischen dem 6. und dem 20. Lebensjahre. Zuweilen entwickelt sie sich in früheren Jahren, ausnahmsweise kommt sie sogar intrauterin vor. Als Seltenheiten gelten auch die Fälle, bei denen noch im 3. oder gar im 4. Lebensjahrzehnt eine Keratitis parenchymatosa zur Entwicklung kommt. In der Mehrzahl der Fälle wird, wie gesagt, die Keratitis parenchymatosa während des Schul- und Pubertätsalters beobachtet.

Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, ein erschöpfendes klinisches Bild der Keratitis parenchymatosa mit allen seinen möglichen Abweichungen und Besonderheiten zu zeichnen. Wir wollen hier nur an die hauptsächlichsten Merkmale erinnern.

Die krankhaften Veränderungen spielen sich innerhalb der Substanz der Cornea ab; die Oberfläche der Hornhaut bleibt fast immer unverändert, dagegen kann die Hinterfläche mit in den Krankheitsprozeß einbezogen sein. Im Beginn sehen wir neben ciliarer Injektion eine vom Rande der Cornea her sich entwickelnde Trübung, die sich mehr oder weniger rasch im Verlauf von Tagen oder Wochen weiter ausbreitet. Die Trübung kann sehr dicht und gleichmäßig sein, so daß der häufig gebrauchte Vergleich mit einem Milchglase zutreffend ist. Das Sehvermögen ist stark beeinträchtigt und kann soweit herabgesetzt sein, daß nur noch die vorgehaltenen Finger gezählt werden können. Patienten, die eine Keratitis parenchymatosa überstanden haben, pflegen diesen Zustand auf unsere anamnestische Frage, ob sie einmal augenkrank gewesen seien, mit den Worten zu schildern, daß „sie als Kind eine Zeitlang blind gewesen seien“.

[1] Die wenigen seltenen Fälle von Keratitis parenchymatosa, bei denen eine akquirierte Lues als ätiologischer Faktor angenommen wurde, zeigten bei näherer Prüfung, „daß hier mit überraschender Häufigkeit außer der akquirierten Lues auch eine angeborene Syphilis sicher oder wahrscheinlich ist (*Igersheimer*)“.

Zu der Trübung tritt dann als weiteres Charakteristicum die Entwicklung tiefgelegener Gefäße, die nach dem Centrum der Hornhaut hin vordringen. Herkömmlicherweise wird das Verhältnis der Gefäße zu der Trübung mit den Worten geschildert: Die Gefäße „schieben die Trübung vor sich her".

Bei sehr reichlicher Gefäßentwicklung erscheint die Cornea leuchtend rot, „lachsfarben".

In anderen selteneren Fällen beginnt die Trübung der Hornhaut nicht am Rande, sondern in der Mitte und kann sogar den Rand vollkommen freilassen. Wir sprechen dann von „Keratitis annularis". Oder auch die Veränderungen beginnen an der Hinterfläche und dringen dann in die Substanz der Cornea vor.

Die Keratitis parenchymatosa bietet in ihrer vollen Entwicklung ein durchaus charakteristisches und einprägsames Bild, das nicht zu verkennen ist. Es bleibt noch übrig nachzutragen, daß die Keratitis parenchymatosa meist beide Augen befällt, jedoch kann das eine Auge viel später als das andere erkranken. Der Verlauf ist meist sehr schleppend. Bis die Krankheit ihren Höhepunkt erreicht hat, vergehen oft 1—2 Monate. Nehmen dann die entzündlichen Erscheinungen ab und beginnt die Hornhaut sich aufzuhellen, so vergehen doch noch Monate, bis die Hornhaut wieder klar geworden ist. Die Rückbildung der Trübung ist des öfteren überhaupt nicht ganz vollständig. Die zurückbleibenden Reste können uns lange nach Ablauf der Keratitis parenchymatosa noch als diagnostischer Hinweis dienen und das um so sicherer, wenn wir bei genauerer Besichtigung der Hornhaut mit Hilfe der Lupe „tiefe Gefäße" wahrnehmen können.

Nicht alle Fälle zeigen den eben geschilderten schweren Verlauf. Daneben gibt es viele, bei denen die Veränderungen nur einen geringen Grad erreichen und bei denen sie sich schneller und leichter zurückbilden.

Es ist selbstverständlich, daß wir bei der Besichtigung der Augen auf Größenunterschiede der Pupillen und Reflexanomalien achten; wir kommen darauf in dem Abschnitt über die congenitale Lues des Centralnervensystems noch zurück.

Die congenital syphilitische Schwerhörigkeit.

Neben den Zahnmißbildungen und der Keratitis parenchymatosa bildet die Innenohrschwerhörigkeit den dritten Bestandteil der *Hutchinson*schen Trias.

Genaue Zahlenangaben über die Häufigkeit von Innenohraffektionen bei congenital Syphilitischen sind nicht bekannt und die angegebenen Schätzungen sind wohl auch durch die Zusammensetzung des benutzten Krankenmateriales beeinflußt. Leichtere Grade der Innenohraffektion gelten als verhältnismäßig häufig. *Alexander* gibt z. B. an: „Bei 20—25% der congenital luetischen Kinder sind leichtgradige Erkrankungen des Innenohres zu finden mit gering herabgesetzter Hörschärfe, mit leichten labyrinthären Reizerscheinungen, oder ohne solche." Was das Zusammenvorkommen der Innenohraffektion mit den beiden anderen Teilen der *Hutchinson*schen Trias anlangt, so gibt *Alexander* an, daß er die vollständige Trias in 25% der Fälle festgestellt habe; in 10% fand er Zahnmißbildung und Innenohraffektionen, in 40% Augen- und Innenohraffektion zusammen und in 25% die Innenohraffektion allein.

Von den Fällen, bei denen sich gleichzeitig Cochlearis und Labyrinthaffek-

tionen nachweisen lassen, können wir die unterscheiden, bei denen entweder die Cochlearis- oder die Labyrinthaffektion allein vorhanden ist.

Die schwersten Formen der congenital syphilitischen Innenohrerkrankungen entstehen bereits intrauterin. In solchen Fällen werden die Kinder bereits vollständig taub geboren. In anderen Fällen wird während der Kinderjahre eine leichte Innenohrschwerhörigkeit beobachtet, die meist als solche bestehen bleibt, ohne zuzunehmen. Sie kann allerdings auch nach der Pubertät plötzlich progredient werden.

Eine Form der Schwerhörigkeit bzw. Taubheit, die auf dem Boden der congenitalen Syphilis entsteht, müssen wir besonders nennen. Das ist die „foudroyante Taubheit" der congenital Syphilitischen. Diese Schwerhörigkeit tritt fast immer doppelseitig auf, u. zw. plötzlich und unvermittelt. Ohne daß auffallende Krankheitserscheinungen vorhergegangen wären, entsteht bei den Kindern eine Schwerhörigkeit, die rasch zunimmt und innerhalb weniger Wochen zur vollkommenen Ertaubung führen kann. Zuweilen entwickelt sich die Schwerhörigkeit unter Ohrenschmerzen und stärkeren subjektiven Ohrgeräuschen. Die gleichzeitige Miterkrankung des Labyrinthes äußert sich in Schwindelanfällen und Gleichgewichtsstörungen. Bei der Untersuchung finden wir ein normales oder nur unwesentlich verändertes Trommelfell. Diese Schwerhörigkeit entwickelt sich — und das ist für sie ebenfalls charakteristisch — rasch und unaufhaltsam. Auch wenn ihre Grundlage im Beginn richtig erkannt wird und eine energische antisyphilitische Behandlung eingeleitet wird, nimmt sie meist ihren Fortgang. Am häufigsten tritt sie während des Schulalters und um die Pubertätszeit herum auf, zuweilen im Anschluß an allgemeine Infektionen (Masern, Scharlach), zuweilen im Gefolge einer Otitis media; in anderen Fällen wiederum läßt sich ein auslösendes Moment nicht ausfindig machen.

Wenn wir bei Kindern in den genannten Jahren eine unvermittelt auftretende hochgradige Schwerhörigkeit beobachten, vielleicht mit Ohrensausen und bei gleichzeitiger oder vorhergegangener Keratitis parenchymatosa, so muß immer und in erster Linie an congenitale Syphilis gedacht werden!

In solchen Fällen muß dann eine genaue Funktionsprüfung vorgenommen werden, auf deren Einzelheiten wir hier natürlich nicht näher eingehen können. Nebenbei sei daran erinnert, daß sich neben den Symptomen der Innenohrerkrankung bei der congenitalen Lues noch zwei besondere Eigentümlichkeiten finden. Das ist einmal eine unverhältnismäßig starke Verkürzung der Kopfknochenleitung bei relativ gutem Gehör. Sie tritt in solchen Fällen, in denen die Hörschärfe nur wenig vermindert ist, besonders auffallend in Erscheinung. Die andere Eigentümlichkeit ist das „positive Fistelsymptom ohne Fistel". Während am Ohre kein eitriger Prozeß nachgewiesen werden kann, wird der Kompressions- und Aspirationsnystagmus auslösbar, ein heftiger, grobschlägiger Nystagmus mit gleichzeitigem Schwindel und Gleichgewichtsstörungen. Zuweilen wird dieses letzte Symptom zufällig vom Kranken oder seinen Angehörigen entdeckt, wenn beim Reinigen des Ohres oder beim Zudrücken des äußeren Gehörganges Schwindelanfälle ausgelöst werden.

Abgesehen von den Fällen, in denen die Schwerhörigkeit rasch und unvermittelt einsetzt, wird die congenital syphilitische Innenohrerkrankung wohl

nur selten den ersten Anlaß geben, das Bestehen einer congenitalen Syphilis aufzudecken. Wir sehen dabei natürlich ab von zufälligen Befunden bei spezialistischer Untersuchung, die aus anderen Gründen vorgenommen wurde. Bei der Häufigkeit leichterer Grade von Innenohrerkrankungen bei congenitaler Syphilis werden wir aber in Fällen, in denen andere Anzeichen den Verdacht geweckt haben, Nutzen aus der regelrecht durchgeführten spezialistischen Untersuchung des Innenohres ziehen können.

Es bleibt noch nachzutragen, daß bei Tabes auf dem Boden der congenitalen Syphilis, auf jeder Stufe der Entwicklung der Erkrankung eine progressive Schwerhörigkeit unter den Erscheinungen der Innenohrerkrankung auftreten kann. Ferner können cerebrale Erkrankungen (Gummata) starke Hörstörungen nach sich ziehen.

Congenital syphilitische Veränderungen an den Knochen und Gelenken.

Die erste Mitteilung über Knochenveränderungen bei syphilitischen Neugeborenen stammt von *Nils R. Rosén* (1750). Genauere Kenntnisse darüber verdanken wir *Georg Wegener,* der 1870 einen wohlcharakterisierten Befund beschrieb, der uns seitdem unter dem Namen „Osteochondritis syphilitica“ bekannt ist. *Waldeyer* und *Köbner* gelang es, auch bei makroskopisch nicht sichtbaren Veränderungen mit Hilfe des Mikroskopes in jedem Falle von congenitaler Säuglingslues pathologische Veränderungen nachzuweisen. 1896 lehrte *Heubner* die Unterschiede zwischen syphilitischen und rachitischen Veränderungen an der Knorpel-Knochen-Grenze kennen. Nachdem schließlich *Hochsinger* das Röntgenverfahren in den Dienst der Untersuchungen über die congenital syphilitischen Knochenveränderungen gestellt hatte, konnten auch am lebenden Säugling wichtige Befunde erhoben werden.

Wir wollen nicht weiter auf die Knochenveränderungen bei der congenitalen Säuglingslues eingehen; es sei hier nur festgestellt, daß sie in der ersten Lebenszeit außerordentlich häufig sind, daß diese frühen Knochenveränderungen aber fast alle vollständig ausheilen, ohne dauernde Merkmale zurückzulassen. Sogar die während der Säuglingsperiode vorkommende congenital syphilitische Epiphysenlösung, die ihrem Wesen nach eine Fraktur darstellt und klinisch ein recht eindrucksvolles Bild gibt, heilt bei rechtzeitiger Behandlung gewöhnlich aus. Nur in seltenen Fällen, bei denen der Periostmantel an den Lösungsstellen nicht standhalten konnte, tritt Verschiebung der Bruchenden gegeneinander und Heilung unter Verunstaltung ein. An der Vorderhand ist dieses Vorkommnis unter der Bezeichnung „Gabelhand“ (*Erlacher*) bekannt. Die meisten Knochenveränderungen aber, die uns noch in späteren Jahren Kunde von einer bestehenden congenitalen Syphilis geben, spielen sich erst nach der ersten Periode der Säuglingslues ab.

Das Eindruckvollste unter den Knochenstigmata ist die Säbelklingenform[1] der Tibia. Falls sie gut ausgeprägt ist, muß sie als ein deutlicher Hinweis auf Lues congenita gelten. *E. Fournier* schreibt: „Sie ist für die hereditäre Syphilis ein Wegweiser ‚par excellence‘“. Wir verstehen unter der Säbelklingenform der Tibia,

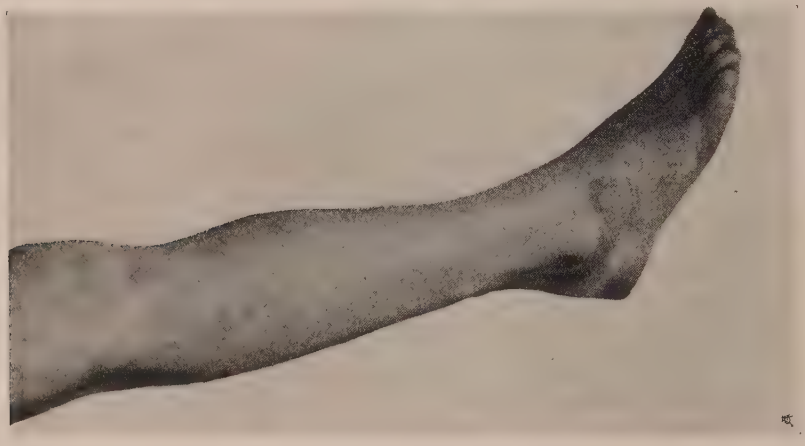
[1] Säbelklingenform ist die richtige Bezeichnung, „lame de sabre“ ist die Säbelklinge. Säbelscheidenform, wie im Deutschen häufig gesagt wird, ist ein Übersetzungsfehler.

der „Tibia en lame des sabre“ die scheinbare Vorwärtskrümmung der Tibiakante. Man sagt: „Bei Syphilitikern sitzen die Waden vorn“ und dieser Satz gibt den Eindruck auch tatsächlich gut wieder, wie ein Blick auf die Fig. 40 zeigt.

Die Säbelklingenform der Tibia[1] hat eine interessante Geschichte. Zu einer Zeit, in der ihre Ätiologie noch nicht bekannt war, wurden solche Fälle als „echte Hyperostosis der Tibia in Länge und Dicke“ beschrieben. Auffallend, aber heute nicht mehr verwunderlich, ist es, daß diese Affektion stets mit „skrofulösen Geschwüren“ verquickt war. Nachdem schon *Hutchinson, Parrot* und *Lannelongue* auf das Vorkommen dieser Difformität bei congenitaler Syphilis aufmerksam gemacht hatten, gab *A. Fournier* darüber eine eingehende Darstellung.

A. Fournier folgerte aus einer Statistik, „daß unter den Knochen der Gliedmaßen es einer ist, der für die hereditäre Syphilis einen wahren Lieblingssitz

Fig. 40.



Säbelbein. „Die Wade sitzt vorn.“

bildet; dieser Knochen ist die Tibia; es ist die Tibia allein, welche öfter als alle anderen Gliedmaßen, selbst zusammengenommen, betroffen wird.“ Den klinischen Befund beschreibt er folgendermaßen: „Anstatt daß sie gerade ist, ist die Crista der Tibia nach vorwärts projiziert, erscheint gekrümmt und beschreibt eine bogenförmige Linie mit vorderer Konvexität. Ihr Profil ist dann genau die eines Kreisbogens oder nach dem angenommenen Vergleiche, das einer Säbelklinge (lame de sabre).

Diese merkwürdige Mißbildung gibt das Bild einer rachitischen Krümmung. Man glaubt im ersten Augenblick — und das ist der gewöhnliche Eindruck —, es mit einer Tibia zu tun zu haben, die durch Rachitis verkrümmt ist. Das ist aber keineswegs der Fall. Denn diese gekrümmte Tibia ist nur dem Scheine nach und nicht in Wirklichkeit so gekrümmt. Sie ist in der Tat eine gerade Tibia, die von einer Hyperostose überragt ist, welche den Vorsprung nach vorn bildet. Zweitens zeigt sich diese Tibiamißbildung mit Ausnahme eventueller Koinzidenzien als isolierte Erkrankung zum Unterschiede von den rachitischen Läsionen, welche

[1] In der deutschen Literatur brachte *Schede* (1876) als erster eine deformierende Erkrankung der Tibia mit der congenitalen Syphilis in Zusammenhang.

gewöhnlich sehr multipel sind. Anderseits ist der vordere Rand des Knochens, welcher diese pseudorachitische Krümmung eingegangen ist, gewöhnlich verdickt, stumpf und in wirkliche Knochenmasse verwandelt. Mit anderen Worten, statt einer Gräte, statt einer scharfen Crista, zeigt die Tibia nach vorne eine ebene, glatte und oft ungleich knotige, teilweise höckerige, oder mit kleinen irregulären Knötchen besetzte Oberfläche. Wir können hinzufügen, daß der Vorsprung dieser tibialen Hyperostose dem Glied die seitliche Abplattung gibt. Man könnte sagen, daß das Glied von einer Seite zur anderen zusammengepreßt ist, und daß diese Zusammendrückung durch eine transversale Abplattung verstärkt wird. Aus dieser doppelten Tatsache der transversalen Abplattung und der bogenförmigen Krümmung resultiert, daß die derartig deformierte Tibia eine gewisse Ähnlichkeit, allerdings nur eine grobe Ähnlichkeit, mit dem Gesamtbilde einer Säbelklinge bekommt."

A. Fournier betont weiter, daß diese Erkrankung der Tibia sehr häufig schmerzhaft vor ihrem klinischen Sichtbarwerden ist. Diese Schmerzen haben nicht selten die Eigentümlichkeit, daß sie „sich in einer periodischen Art wiederholen, u. zw. mitunter durch Wochen und Monate hindurch." Was wird aus diesen Schmerzen später, wenn die Knochenerkrankung erscheint und sich entwickelt? Sie bestehen fort, sie sind manchmal sogar sehr lebhaft und sehr stark im Beginn der Erkrankung selbst und bestehen dann während der ganzen Periode des Wachstums weiter fort. Übrigens zeigen sie sich immer unter derselben Form der spontanen Schmerzen und treten anfallsweise mit sehr deutlich markierten nächtlichen Exacerbationen auf; außerdem komplizieren sie sich zu dieser Epoche mit einem neuen Phänomen, nämlich: der erkrankte Knochen wird im Niveau des erkrankten Segmentes außerordentlich druckempfindlich. Man kann ihn nicht berühren, untersuchen und betasten, ohne einen lebhaften Schmerz hervorzurufen, der manchmal sehr heftig ist und bei dem manchmal ganz geringfügige Umstände wie das gewöhnliche Gewicht der Tücher oder das Reiben der Kleider genügen, ihn hervorzurufen. Später, wenn die Entzündung, wenn die Hyperostose sich gebildet hat, verschwindet dieser schmerzhafte Erethismus. Die Schmerzen verlieren ihren heftigen Charakter, beruhigen sich und werden stumpf und erträglich. Endlich verschwinden sie, aber manchmal kommt es zu ganz unerwarteten und unerklärbaren Rückfällen. Außerdem betont *Fournier,* daß diese Schmerzen gering sein können, daß es Fälle gibt, „in welchen sich die Hyperostose in einer langsamen, dumpfen, tückischen Art entwickelt, die keine Reaktion zeigt und im ganzen beinahe latent ist".

Bei der Beschreibung dieser Knochenschmerzen mahnt *E. Fournier*: „Man mißtraue also diesen angeblichen Wachstumsschmerzen ebenso wie dem jugendlichen Rheumatismus. Beide sind häufig nur Symptome einer nicht erkannten specifischen Heredität."

Fournier stellte die Lehre auf, daß es sich um eine produktive hyperostosierende Periostitis handle. Er unterscheidet das Stadium der Entwicklung der Erscheinungen unter der Form der Osteoperiostitis und das Stadium des bleibenden Zustandes unter der Form der vollendeten Hyperostose.

Die Untersuchung mit Hilfe der Röntgenstrahlen ergab dann weiteren Aufschluß über das Wesen der Säbelklingentibia. *Wieting* stellte fest, daß die

*Fournier*sche Annahme der scheinbaren Verkrümmung der Tibia irrig sei, daß vielmehr eine reelle Verkrümmung der Tibia vorliege. Die Mißgestaltung der Extremität ist also nicht lediglich der Hyperostose zuzuschreiben, sondern auch die Verbiegung der Tibia hat ihren Anteil, mitunter den hauptsächlichsten Anteil daran. Ferner aber zeigten die Röntgenbilder, daß das Knocheninnere in seiner Struktur gegen den Normalzustand wesentlich verändert sein kann: Wir finden vorwiegend an der Vorderseite des mittleren Drittels der Tibia, daß ausgedehnte Neubildung spongiösen Knochengewebes stattgefunden hat, die Compacta hier

Fig. 41.

Knochengummen am linken Unterschenkel. Am rechten Unterschenkel wurde einige Jahre vorher wegen desselben Leidens eine Operation ausgeführt.

Fig. 42.

Röntgenbild des linken Unterschenkels.

allmählich verschwunden und die dünne periostale Schicht gewissermaßen aufgebläht ist. Es handelt sich um Knochengummata analog denjenigen, die man auch bei der akquirierten Spätlues beobachtet.

Wenn man bei der Entstehung der Krümmung der Tibia der Belastung eine gewisse Rolle wird zuschreiben müssen, so wirkt diese jedoch nicht allein, sondern in besonderem Maße auch die Verlängerung der Tibia. Das lehren Fälle, bei denen der Radius in gleicher Weise erkrankt; hier ist es also die Verlängerung des an seinen Enden fixierten Radius, die zur Krümmung des Radius allein führt, weil die Belastung keine Rolle spielt. Die Verlängerung der Tibia kann unter Umständen sogar bei vergleichenden Messungen auffallen.

Die diagnostische Bedeutung der „Säbelklingentibien“ ist so groß, daß man es sich zur Gewohnheit machen muß, in jedem Falle, der den Verdacht auf eine

congenitale Syphilis erweckt, die Tibien mit besonderer Aufmerksamkeit zu untersuchen und unter Umständen die Betastung durch eine Röntgenphotographie zu ergänzen.

Wegen der hohen diagnostischen Bedeutung müssen wir auch der Differentialdiagnose einige Bemerkungen widmen. In Frage kommen Veränderungen infolge von Rachitis, Osteomyelitis, Tuberkulose, Ostitis deformans, chronischem Ulcus cruris und schließlich von tertiärer akquirierter Syphilis.

Rachitis kann ganz zweifellos sehr ähnliche Veränderungen an den Unterschenkeln machen. Man muß sich aber merken, daß die congenital syphilitische Affektion die Form der Klinge eines Säbels, u. zw. eines Reitersäbels („Cimeterre" [*Pruche*]) auch im Profil völlig nachahmt. Eine solche Difformität kommt bei der Rachitis selten zu stande. Wohl sieht man auch hier Verkrümmungen des Unterschenkels nach vorne, doch sind dann entweder beide Knochen nach vorne gebogen oder die Tibia ist dicht oberhalb des Fußgelenkes abgeknickt und abgeplattet. Von der congenitalen Syphilis wird gerade die charakteristische Ähnlichkeit mit der Klinge eines Reitersäbels dadurch hervorgerufen, daß die Fibula nicht verkrümmt ist und daß die Verbiegung der Tibia den ganzen Knochen gleichmäßig betrifft. Ferner macht die Rachitis und das ist sehr zu beachten, meist keine Knochenauflagerungen und die Tibiakante ist sehr deutlich abtastbar, meist sogar auffallend scharf. Außerdem aber ist zu beachten, daß bei der Rachitis meist das ganze Knochensystem erkrankt, also auch sonst am Körper noch Zeichen dieser Erkrankung zu finden sind.

Osteomyelitis ist charakterisiert durch den akuten Beginn, durch eine oft vorhandene längere Zeit hindurch bestehende fistulöse Eiterung, durch Bildung von Sequestern, endlich auch dadurch, daß der Sitz der Difformität immer die spongiöse Substanz in der Nähe der Gelenke ist. Dazu kommt, daß die Hyperostosen bei der Osteomyelitis sehr unregelmäßig gestaltet sind. Damit unterscheiden sie sich schon von der gleichmäßigen Form der congenital syphilitischen Hyperostose. Der plötzliche Beginn nach einem Trauma, zusammen mit den Anzeichen eines akuten infektiösen Prozesses, lassen die Osteomyelitis meist von der exquisit chronischen Entzündung, die der congenital syphilitische Prozeß am Unterschenkel darstellt, unterscheiden. Die Abgrenzung der congenital syphilitischen Veränderung der Tibien kann allerdings unter Umständen auch sehr schwer sein gegenüber der sklerosierenden nichteitrigen Form der Osteomyelitis.

Die tuberkulösen Erkrankungen der Tibia befallen meist die Epiphysen, betrifft aber die Erkrankung die Diaphysen, so können sich Difformitäten ausbilden, die den congenital syphilitischen sehr ähnlich sind.

Bei der seltenen Ostitis deformans kommen Verkrümmungen der Tibien vor, die große Ähnlichkeit mit den congenital syphilitischen haben. Vor Irrtümern in der Diagnose wird die Entwicklung der Ostitis deformans in den späteren Lebensjahren und die Beteiligung anderer Knochen, vor allem des Schädels und der Wirbelsäule, schützen.

Die Benutzung des Röntgenverfahrens und vor allen Dingen aber auch die Beachtung anderer Stigmata der congenitalen Syphilis wird die Zweifel darüber, ob es sich in einem Falle um congenital syphilitische Veränderungen oder um einen der eben genannten Prozesse handelt, beheben können. Es möchte sogar

scheinen, daß eine congenital syphilitische Affektion der Tibien öfter für eine osteomyelitische oder tuberkulöse gehalten wird, als daß das Umgekehrte vorkommt!

Unter den Gelenkerkrankungen verdient die „Gonitis chronica" besonders hervorgehoben zu werden. Die Kniegelenke erkranken bei congenitaler Syphilis am häufigsten unter allen Gelenken. Im Gegensatz zur Tuberkulose erkranken bei der congenitalen Syphilis meist beide Kniegelenke; allerdings kann die Erkrankung auch bei der congenitalen Syphilis auf ein Gelenk beschränkt sein. Charakteristisch ist der starke Erguß ins Gelenk („Ballotement der Patella") und der trotz der imponierenden Erscheinungen geringe Schmerz bei aktiven und passiven Bewegungen. Bemerkenswert ist, daß diese chronische Gelenkschwellung relativ häufig mit Keratitis parenchymatosa kombiniert ist. Beobachtet man beide Affektionen gleichzeitig, so ist die Diagnose „congenitale Syphilis" gegeben. Ist die chronische Kniegelenkschwellung allein vorhanden und fehlen sonstige ausgesprochene Zeichen der angeborenen Syphilis, so muß trotzdem in erster Linie daran gedacht werden und vor allen Dingen die *Wassermann*sche Reaktion angestellt werden. Das Röntgenbild ergibt häufig keinen charakteristischen Befund am Gelenk; trotzdem erlaubt das Röntgenbild manchmal die Diagnose congenitale Syphilis zu stellen, wenn es nämlich eine Periostitis aufdeckt. Darauf muß man bei der Anfertigung der Aufnahme und bei der Besichtigung achten!

Zu merken ist, daß in solchen Fällen von chronischer Kniegelenkschwellung die Diagnose „chronischer Gelenkrheumatismus" wohl immer eine falsche Diagnose ist, denn derartig isolierter Gelenkrheumatismus kommt bei Jugendlichen nicht vor. Sehr oft wird in solchen Fällen Tuberkulose angenommen (Tumor albus). Im Gegensatz zu tuberkulösen Affektionen neigen die syphilitischen nicht zur Bildung von Fisteln und die Beteiligung der bedeckenden Haut an der Entzündung fehlt. Ferner fehlt ihnen der Berührungsschmerz, dagegen zeigen die spontan auftretenden Schmerzen zuweilen eine ausgesprochene Neigung zu nächtlicher Exacerbation.

Congenital syphilitische Hautnarben.

Die congenitale Syphilis des Säuglings äußert sich häufig in Hauterscheinungen. Sind sie oberflächlich, so werden sie ohne Hinterlassung irgendwelcher Spuren abheilen; führen sie aber zu Geschwürsbildung, so müssen sie nach ihrer Abheilung Narben zurücklassen, also Merkmale, die dauernd bestehen bleiben. Alle möglichen anderen Prozesse, Traumen, Furunkel, tuberkulöse Erkrankungen können ebenfalls nach ihrer Abheilung Narben an der Haut bilden. Die Frage ist nun, haben die durch Syphilis verursachten Narben etwas Charakteristisches in ihrem Aussehen, das sie von anderen Narben unterscheidet, so daß wir daraufhin die Diagnose stellen können? Es muß ohneweiters zugegeben werden, daß wir in vielen Fällen, in denen vorhandene Narben tatsächlich durch die congenitale Syphilis hervorgerufen worden sind, es diesen Narben nicht ansehen können. Darüber hinaus gibt es aber Narben von besonderem Aussehen und auf diese können wir unsere Diagnose stützen. Welche Eigenschaften haben nun diese Narben?

Einen gewissen Hinweis gibt schon die Größe einer Narbe. *E. Fournier*

schreibt darüber: „Es ist bestimmt, daß z. B. eine Narbe, welche so groß wie eine Handfläche ist oder noch größer, unmöglich von einer Varicella, einer Krätze oder einer Furunkulose herrühren kann und ihre Ausdehnung allein führt schon zu der Vermutung, ich sage nicht mehr, einer vorausgegangenen Syphilis. Mit noch größerer Berechtigung werden multiple große Narben sich in diesem Sinne verwerten lassen."

Große Narben können z. B. nach einer Verbrennung entstehen. Können wir die durch Syphilis verursachten davon unterscheiden? Hier müssen wir daran erinnern, daß die syphilitischen Narben eigentümliche Formen besitzen. Es ist bekannt, daß die „Nierenform" charakteristisch für syphilitische Narben ist. Ebenso ist eine Narbe, deren Begrenzung eine Reihe von Kreisbogen bildet, oder eine Narbe, die sich bandförmig in Schlangenlinien ausbreitet, fast immer durch Syphilis bedingt. Eine Eigentümlichkeit schließlich, welche den Verdacht auf Syphilis lenken muß, ist die Anordnung vieler kleiner Narben auf einem engen Bezirk, in Form eines Buketts oder einer „Gießkannenbrause".

Fig. 43.

Radiäre Lippennarben.

Von ganz besonderem diagnostischen Wert ist aber der Sitz der Narben. Wir wissen, daß die Syphilide bestimmte Hautstellen bevorzugen. Es ist also verständlich, daß ulceröse Formen gerade an diesen Stellen Narben hinterlassen werden.

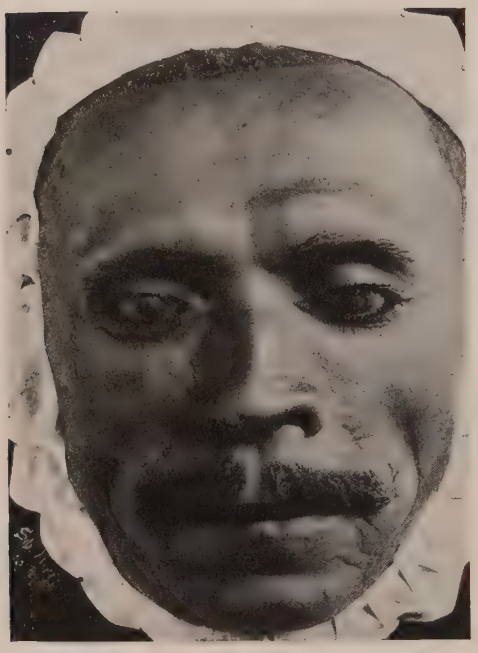
An erster Stelle müssen wir die radiären Narben in der Umgebung des Mundes nennen. *A. Fournier* betonte ihre Bedeutung und *E. Fournier* nennt sie geradezu das „*Fournier*sche Zeichen der Erbsyphilis". Ihr diagnostischer Wert ist allgemein anerkannt. „Ich weiß nur ein Symptom, welches für hereditäre Lues absolut charakteristisch ist. Dies ist gegeben durch das Vorliegen narbiger derber Lippensäume mit radienförmig von denselben nach dem Lippenrot und der cutanen Umgebung hin ausgehenden Narbenlinien" schreibt *Hochsinger*. Wenn *Hebra* jun. und *Kaposi* die Einschränkung machen, daß ähnliche Narben auch bei frühzeitig erworbener Syphilis vorkommen können, so ist das eine überwundene wissenschaftliche Streitfrage, die heute kein besonderes Interesse mehr besitzt.

Sind diese „*Fournier*schen Narben" gut ausgebildet, so bieten sie ein auffallendes Bild dar. Das Lippenrot ist dann von radiär gestellten Narben durchzogen; dadurch wird eine Fältchenbildung an den Lippen bewirkt. Wo die Narben vom Lippenrot auf die äußere Haut übergehen, wird die Grenze zwischen beiden unscharf; es dringen anscheinend kleine weiße Hautinseln gegen das Lippenrot vor. Zuweilen sieht man Fälle, bei denen sich die Narbenlinien weit

in die Haut der Wangen und des Kinnes erstrecken (s. Fig. 44). Sie bilden schmale, weißliche Rinnen, die zwar sehr flach sind, aber doch einen Niveauunterschied gegen die übrige Haut wahrnehmen lassen. Sie verlaufen mehr oder weniger geradlinig, aber immer auf die Mundöffnung zu. Solche radiär gestellte Narben können sich ähnlich wie am Mund auch in der Umgebung der Nase und der Augen finden.

Die Anordnung und das Aussehen dieser Narben ist ohneweiters verständlich, wenn wir an ihre Entstehungsgeschichte denken, wenn wir uns das Bild vergegenwärtigen, das ein Säugling mit florider congenitaler Syphilis bietet. Wir finden da im Gesicht, besonders in der Umgebung des Mundes und der Nase, eine flächenhafte, starre Infiltration der braunrot gefärbten Haut. Die Lippen sind verdickt, wulstig von radiären Schrunden durchsetzt. *Boeck* schildert diesen Zustand sehr plastisch, wenn er schreibt, der Mund sähe aus, „wie ein mit einem Zugband zusammengezogener Tabaksbeutel". Die Schrunden reißen unter dem Einfluß der Saugbewegungen leicht tiefer ein und es kommt schließlich zu tiefgreifenden, radiär gestellten Ulcerationen[1]. Heilen diese Schrunden und Ulcerationen aus, so kann das nur unter Hinterlassung von Narben in gleicher Anordnung geschehen. Diese Narben bleiben während des späteren Lebens erhalten und geben uns die Möglichkeit, auch nach Jahrzehnten noch die Syphilis des Säuglings zu erkennen.

Fig. 44



Radiäre Lippennarben bei einem 40jährigen Manne. Außerdem Erblindung durch parenchymatöse Keratitis.

Hervorgehoben muß noch werden, daß manche Menschen eine Neigung zu Schrundenbildung am Lippenrot haben, die mit Narben abheilen. Diese Narben sitzen innerhalb des Lippenrotes. Sie gestatten die Diagnose congenitale Syphilis nicht! Charakteristisch für congenitale Syphilis sind allein die Lippennarben, die sich vom Lippenrot in die äußere Haut hinein erstrecken.

Eine Lieblingslokalisation syphilitischer Erscheinungen ist bei der congenitalen ebenso wie bei der erworbenen Syphilis die Nase. Narben oder sogar Substanzverluste an den Nasenflügeln oder am Septum mobile, aber auch am Nasenrücken müssen uns in erster Linie an Syphilis denken lassen. Die mitunter

[1] *Silex,* zit. nach *Müller,* Diss. Würzburg 1898, untersuchte die radiären Narben mikroskopisch und fand, daß die beobachteten Linien gar nicht als Narben im anatomischen Sinne gedeutet werden können, da ihnen die charakteristischen Veränderungen der Narbe, wie z. B. Mangel des Papillarkörpers und des zwischen die Papillen sich einsenkenden Retezapfens vollständig fehlen. *Silex* hält es für wahrscheinlich, daß die Linien eine durch den Muskelzug bedingte Einziehung der Haut darstellen, und schlägt deshalb für sie den Namen „Pseudonarben" vor.

große Ähnlichkeit zwischen gummösen Prozessen und Lupus an der Nase haben wir bereits erwähnt.

Während die *Fournier*schen Narben am Munde wegen ihrer lineären Beschaffenheit und ihrer radiären Stellung leicht zu erkennen sind, ist das viel schwieriger bei einer zweiten Gruppe von Narben, nämlich den „*Parrot*schen Lenden- und Gesäßnarben". Wir erinnern daran, daß sich Syphilide in der Säuglingsperiode vorzüglich auch in der Lenden- und Gesäßgegend ausbreiten. Aus ihnen entstehen diese *Parrot*schen Narben. *A. Fournier* gibt folgende Beschreibung davon: „Diese Narben, merken Sie sich das wohl, sind sehr schwach ausgebildet. Es sind das weniger Narben, als um die Wahrheit zu sprechen, Flecken, u. zw. weiße Fleckchen, anderseits sind es nichts anderes als unbestimmte, schlecht ausgeprägte und wenig bemerkbare Konturen. Sie sind auffallend oberflächlich und fast in einem Niveau mit dem umgebenden Gewebe. Sie unterscheiden sich in bezug auf ihre Färbung wenig von dem Teint der normalen Haut; sie sind höchstens etwas weißer, so daß man sie in einer großen Zahl von Fällen aufmerksam suchen muß, um sie überhaupt zu sehen. Zuweilen ist ein bestimmter Einfall des Lichtes, eine günstige Beleuchtung notwendig, um sie zu finden; kurz, es sind wie *Parrot* so gut gesagt hat, verwitterte Narben, welche in ihrem Charakter abgeschwächt sind."

Es ist klar, daß die diagnostische Bedeutung dieser Narben gegenüber der der *Fournier*schen Narben sehr zurücktritt. Es bedarf schon einer großen Schulung des Auges, um sie überhaupt zu erkennen. Bei aufmerksamem Suchen kann man sie zuweilen bei congenital syphilitischen Kindern finden, es wird aber wohl selten vorkommen, daß sie den ersten Anlaß geben, an congenitale Syphilis zu denken.

Stigmata am Hoden.

Während der Rezidivperiode der congenitalen Syphilis sind Erkrankungen der Testikel nicht selten. Meist stellen sie sich als harte, schmerzlose Schwellungen dar, die keine Neigung zur Vereiterung oder Fistelbildung zeigen. Zuweilen lassen sie jedoch höckerige Knoten erkennen, die sich nach außen eröffnen können.

Wird die Erkrankung nicht zur rechten Zeit behandelt, so tritt Degeneration des Hodengewebes, Atrophie des Hodens ein. In späteren Jahren kann man dann die frühere Hodenerkrankung nachweisen: Man findet auffallend kleine Hoden von eigenartiger Härte; sie sind knorpelartig, ja sogar holzig anzufühlen. Mitunter ist die Oberfläche nicht glatt, sondern mit Knoten und Knötchen besetzt.

Von Wichtigkeit für die Diagnose ist die Anamnese, u. zw. die negative Anamnese. Der Zustand entwickelt sich nämlich, ohne daß den Kranken etwas davon bewußt würde, insbesondere haben sie niemals über Schmerzen zu klagen gehabt. *A. Fournier* bemerkt hierzu: „Denn einerseits hat diese sklerosierende Atrophie des Hodens die Charakteristica einer specifischen Läsion und anderseits schränkt die geringe Zahl der Hodenaffektionen, welchen das Kindes- und Jünglingsalter unterworfen ist, das Feld der Diagnose wesentlich ein. Ich kenne nur die Hodenentzündung infolge von Parotitis und infolge von Trauma, welche zu ähnlichen Atrophien des Organes führen können. Aber die Geschwülste der Ohrspeicheldrüse und die Verletzungen des Hodensackes haben ihre Geschichte, eine pathologische Vergangenheit, etwas was gerade bei der Sarkocele

infolge hereditärer Syphilis fehlt, so daß, ohne von anderen Zeichen zu sprechen, die Frage der Degeneration am häufigsten durch die Antecedentien beantwortet ist. Wir können also sagen, daß die Hodenentzündung mit Difformation und sklerosierender Härte der Samendrüse ein diagnostisches Merkmal von hohem Werte für die retrospektative Diagnose der hereditären Syphilis ist."

Die mangelhafte Entwicklung der Hoden, „die kindlichen Hoden bei jungen Leuten oder Erwachsenen" als ein Ausdruck der allgemeinen Entwicklungshemmung, des Infantilismus, und die möglichen Zusammenhänge mit der congenitalen Syphilis haben wir bereits erwähnt.

Im übrigen bieten die gummösen Orchitisformen im späteren Verlaufe der congenitalen Lues, die aber selten zu beobachten sind, in ihrem klinischen Bilde keinen Unterschied gegenüber denen bei erworbener Lues.

Die Drüsenschwellungen.

Die diagnostische Bedeutung der multiplen Drüsenschwellung bei der erworbenen Syphilis der Erwachsenen ist unumstritten. Wir wissen auch, daß sich diese Drüsenschwellungen noch einige Jahre nach der Infektion finden können. Lassen sich nun Drüsenschwellungen für die Diagnose der congenitalen Syphilis in der zweiten Kindheit oder noch später verwerten?

Von einigen ist die Frage zu beantworten versucht worden, indem sie feststellten, bei wieviel congenital syphilitischen Individuen sich Drüsenschwellungen fanden[1]. Die Feststellung der Häufigkeit von Drüsenschwellungen bei Lues congenita tarda kann uns aber eine Antwort auf die Frage ihrer diagnostischen Bedeutung nur unter der Voraussetzung geben, daß andere Ursachen für die Drüsenschwellungen in dieser Lebensperiode außer der congenitalen Syphilis nicht wesentlich in Betracht kommen. Wir brauchen nicht im einzelnen auseinanderzusetzen, daß diese Voraussetzung nicht zutrifft.

Bei fehlenden anderen Anzeichen einer congenitalen Syphilis wird man jedenfalls die Diagnose auf die Drüsenschwellungen nicht aufbauen!

Eines besonderen Hinweises bedürfen aber die Drüsengummata auf congenital syphilitischer Basis. Sie sind nicht häufig, aber deswegen von Bedeutung, weil sie leicht mit tuberkulösen Bildungen verwechselt werden können. Es kommt dabei entweder zu einer allgemeinen, aber ziemlich intensiven Drüsenschwellung oder zu einer isolierten Drüsenschwellung bzw. Schwellung eines Drüsenpaketes.

Gerade die isolierten Drüsengummata können im Anfang zu großen diagno-

---

[1] *Behring* (A. f. Derm. u. Syph. CVI) gibt an, daß er bei 19 unter 37 Fällen von Lues congenita tarda deutliche Drüsenschwellungen nachweisen konnte. „Meistens sind die Cervicaldrüsen erkrankt, weniger die Cubital- und Inguinaldrüsen. Sie unterscheiden sich in bezug auf ihre Konsistenz nicht von denen bei der akquirierten Lues; sie sind durchwegs erbsengroß und hart."

Gralka fand bei Nachuntersuchungen congenital syphilitischer Kinder bei 79·05% Cubitaldrüsenschwellungen, bald einseitig, bald doppelseitig. Über ihre diagnostische Bedeutung äußert er sich jedoch mit großer Vorsicht.

Goldreich untersuchte die Cubitaldrüsenschwellungen bei congenital syphilitischen Kindern in verschiedenen Lebensaltern und stellte fest, daß sie bei Kindern jenseits des 6. Lebensjahres nicht mehr tastbar sind. Daraus zieht er den Schluß, „daß dieses Kennzeichen der hereditären Lues im Laufe der Jahre auch für die Diagnose an Bedeutung verliert".

stischen Schwierigkeiten führen. Als Eigentümlichkeiten sind anzusehen, daß die Drüsengummata ziemlich beträchtliche harte Schwellungen darstellen, die schmerzlos sind und wenig Neigung zur Erweichung zeigen. Im weiteren Verlauf verlötet dann die Haut mit der Geschwulst, zerfällt an dieser Stelle und es findet sich dann ein charakteristisches gummöses Geschwür. Nebenher sei erwähnt, daß zu gleicher Zeit an verschiedenen Körperstellen mächtige gummöse Drüsenpakete beobachtet worden sind, so daß ein Bild, wie es die *Hodgkin*sche Krankheit darbietet, entstand.

Wie gesagt, sind diese gummösen Drüsenschwellungen bei Lues congenita tarda nicht häufig, aber es ist wichtig, diese Erscheinung zu kennen und bei hochgradigen Drüsenschwellungen im späteren Kindesalter an die Möglichkeit der congenitalen Syphilis zu denken!

Congenitale Spätsyphilis des Centralnervensystems.

Die Erkrankungen des Centralnervensystems auf Grund der congenitalen Syphilis sind außerordentlich mannigfaltig. Die entstehenden Krankheitsbilder sind oft schwer zu deuten und bieten beträchtliche Schwierigkeiten bei der Abgrenzung gegenüber anderen ähnlichen Erkrankungen, die nicht syphilitischer Ätiologie sind. Es würde uns hier zu weit führen, wenn wir uns eingehender mit diesem Kapitel befassen wollten, zumal bei einer großen Zahl von Nervenerkrankungen der Zusammenhang mit der congenitalen Syphilis noch strittig ist. Wir beschränken uns auf einige Hinweise, die unter Umständen auf die congenitale Syphilis aufmerksam machen können.

Den ersten Anlaß, an die Möglichkeit einer congenitalen Syphilis zu denken, können Intelligenzdefekte abgeben. Wir wollen jetzt nicht die Frage erörtern, in welcher Weise diese Intelligenzstörungen entstehen, ob frühzeitige innersekretorische Störungen, oder meningeale syphilitische Prozesse oder irgend etwas anderes als Ursache in Frage kommt. Wir stellen hier nur fest, daß Intelligenzstörungen bei congenital syphilitischen Kindern verhältnismäßig häufig sind. Man könnte daran denken, daß mangelhafte Behandlung der Säuglingslues daran die Schuld trage. Dem scheint nicht so zu sein; *G. Mayer* gab von 120 dauernd beobachteten und stark behandelten Kindern folgende Zahlen: 44% hatten normale Intelligenz, in 46% bestand leichte, in 8% starke Intelligenzveränderung und in 2·4% komplette Idiotie. Daß sich unter den Insassen von Idiotenanstalten immer auch congenital syphilitische Individuen finden, ist ja bekannt.

Manche congenital syphilitischen Kinder unterscheiden sich zunächst in ihrer geistigen Regsamkeit kaum von anderen Kindern. In einem gewissen Zeitpunkt tritt aber dann eine Hemmung in der geistigen Fortentwicklung ein; die Kinder kommen von da an in der Schule nicht mehr recht mit, begreifen schwerer u. s. w. In solchen Fällen muß man an congenitale Syphilis denken, ebenso bei Kindern, bei denen plötzliche Änderungen im Wesen und Charakter eintreten. Namentlich im Pubertätsalter werden ethische Defekte bei congenital syphilitischen Kindern beobachtet.

Daß Tabes und Paralyse auf Grund einer congenitalen Syphilis schon in ziemlich frühen Jahren zur Entwicklung kommen können, ist hinreichend bekannt.

Dabei ist die Paralyse die häufigere Erkrankungsform des Centralnervensystems. Während im Prinzip Tabes und Paralyse bei congenital syphilitischen Kindern den Krankheitsbildern entsprechen, wie wir sie von der erworbenen Syphilis her kennen, zeigen sie doch einzelne Besonderheiten und Abweichungen des Verlaufes. Die kindliche Tabes kann namentlich im Beginn beträchtliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten, weil das typische Symptom der Ataxie häufig fehlt oder sich erst ziemlich spät entwickelt. Ferner sind meist die Patellarreflexe sehr lange erhalten. Überhaupt entwickelt sich die Tabes im Kindesalter langsam und schleppend. Häufigere Frühsymptome sind dagegen Blasenstörungen, herdförmige Anästhesien am Körper, Opticusatrophie, lancinierende Schmerzen und vor allem reflektorische Pupillenstarre. Zu beachten ist, daß einzelne Symptome, z. B. reflektorische Pupillenstarre oder Blasenstörungen, verhältnismäßig lange Zeit als isolierte Symptome bestehen können.

Das auffallendste Frühsymptom der kindlichen Paralyse ist die erworbene Demenz. Kinder, die bis dahin einen vollkommen normalen Eindruck machten, zeigen plötzlich ein läppisches Benehmen, werden teilnahmslos oder unverträglich. In der Schule fällt gewöhnlich zuerst ihre Unaufmerksamkeit und Gedächtnisschwäche auf. Später treten dann Sprachstörungen auf; anfänglich besteht nur Sprechunlust, im weiteren Verlauf entwickelt sich das bekannte Symptom des „Silbenstolperns". Die Pupillenstarre fehlt auch hier kaum. Die bei vollentwickeltem Krankheitsbilde bestehenden schweren Störungen brauchen wir hier nicht im einzelnen zu schildern.

Die Familienanamnese.

Von ganz besonderer Wichtigkeit bei der Diagnose der congenitalen Syphilis kann die Familienanamnese und vor allem die systematische Durchuntersuchung der ganzen Familie werden. In einer ganzen Reihe von Fällen wird man in der Lage sein, beim einzelnen Individuum, namentlich wenn mehrere Stigmata zusammen vorhanden sind, auf Grund des Befundes die Diagnose zweifelsfrei zu stellen. In der Regel begegnen wir aber Fällen, die ein oder das andere Merkmal nicht sehr deutlich ausgeprägt aufweisen, so daß wir zwar an das Vorhandensein einer congenitalen Syphilis denken, aber, namentlich wenn uns die *Wassermann*sche Reaktion auch noch im Stiche läßt, nicht zu klarer Überzeugung kommen können. In diesen Fällen muß jetzt die Durchuntersuchung der Familie vorgenommen werden. Je sorgfältiger und gewissenhafter — vorausgesetzt, daß die Möglichkeiten dazu gegeben sind — die Untersuchung durchgeführt wird, um so häufiger wird es gelingen, zweifelhafte Fälle restlos aufzuklären. Wie wertvoll die Untersuchung der Familienangehörigen in einzelnen Fällen sein kann, lehrt recht eindringlich eine Krankengeschichte, die *E. Fournier* mitteilt und die ich hier anführen will, weil sie leicht im Gedächtnis haftet: „Ein 34jähriger Mann hatte einen großen diffusen Tumor des kleinen Beckens, der Blase und Rectum komprimierte; der Tumor wurde von vier hervorragenden Professoren als Sarkom, u. zw. (glücklicherweise) als inoperables angesehen. Eine anamnestische Angabe lenkte aber zuerst den Verdacht auf die Möglichkeit eines hereditär-syphilitischen Zustandes, nämlich eine große Kindersterblichkeit in der Familie (12 von 15 Kindern starben). Vergebens forschte man nach hereditär-syphilitischen Zeichen

des Patienten, dafür aber fand man sehr deutlich bei einem seiner Brüder Stigmata am Auge. Daraufhin wurde eine specifische Behandlung eingeleitet. In 6 Wochen räumte diese Behandlung mit dem angenommenen Sarkom, das nichts anderes war als eine gummöse Erkrankung des Beckenbindegewebes, vollständig auf.“ Der Kranke begriff dies selbst so gut, daß er nach erfolgter Heilung fortwährend das bezeichnende Wort ausrief: „Die Augen meines Bruders haben mich gerettet“.

Wenn man bei einem älteren Kinde etwa durch irgendein Merkmal auf die Möglichkeit einer congenitalen Lues aufmerksam gemacht wird und die Vernehmung der Eltern für die Sicherung der Diagnose notwendig erscheint, wird man zunächst beim Vater beginnen. Dazu veranlaßt uns die Rücksicht, die wir als Arzt nehmen müssen. Ich führe hier *Hutchinsons* Worte an: „Die größte Verantwortlichkeit hat aber der Arzt gegenüber der Mutter. Welche Gedanken müssen einer Frau aufschießen, welche bisher noch nicht die geringste Ahnung von dem hatte, was sie jetzt mit einem Male von anderer Seite erfahren muß! Ist es gerechtfertigt, das Glück einer Ehe auf solche Weise zu zerstören, nur um seine Diagnose zu sichern? Mein Gefühl spricht dagegen.“ Gesetzt den Fall, wir bekommen von dem Vater, mit dem wir natürlicherweise freier reden können, die Auskunft, daß er sich kurz vor seiner Ehe infiziert habe und daß er unzureichend behandelt worden sei, so ist der Verdacht, den uns das Kind erregt hatte, so bestärkt, daß wir das Verlangen nach einer serologischen Untersuchung der beiden Eltern aussprechen können. Wir können es außerdem dem Vater überlassen, seine Frau von dieser Notwendigkeit zu überzeugen und laufen auf diese Weise keine Gefahr, in einer Ehe ungewollte Differenzen zu erzeugen. Schwieriger wird die Sache schon, wenn die Befragung des Vaters ergebnislos ausfällt; indem wir an den Satz, „omnis syphiliticus mendax“ erinnern, geben wir aber auch gleichzeitig zu bedenken, daß es auch Fälle von Syphilis gibt, die in gutem Glauben ignoriert werden. Jedenfalls werden wir bei negativer Anamnese des Vaters erst diesen zu einer serologischen Untersuchung veranlassen, ehe wir die Mutter damit behelligen.

Erhalten wir durch die Befragung und Untersuchung des Vaters (dabei richten wir unsere Aufmerksamkeit besonders auf Leukoplakie, Aortitis, Tabes und Paralyse des Vaters) keine Anhaltspunkte für unsere Diagnose, so müssen wir eine Reihe von Fragen stellen, auf die wir jetzt kurz zu sprechen kommen. Wir werden uns zunächst nach der Zahl der Geburten in der betreffenden Familie, namentlich nach Aborten, erkundigen. Es ist ja bekannt, daß die unbehandelte Syphilis der Frauen Aborte verursacht, zuweilen sogar mehrfache Aborte. Wir fragen nach dem Zeitpunkt, in dem die Aborte eingetreten sind, weil wir wissen, daß die durch Syphilis verursachten Aborte meist erst nach dem dritten Schwangerschaftsmonat erfolgen. Wir bedenken dabei, daß ein Abort bei der hohen Zahl von Aborten, die nicht mit der Syphilis in Zusammenhang zu bringen sind, nur eine sehr schwache Stütze für unsere Diagnose bilden kann. Wir fragen ferner, ob rechtzeitige Geburten von toten oder lebensunfähigen Kindern stattgefunden haben. Erhalten wir die Auskunft, daß die Frau zunächst wiederholt abortierte, daß sie dann später am Ende der Schwangerschaft tote Kinder gebar und daß schließlich das zur Untersuchung stehende Kind geboren wurde, so muß das unseren Verdacht, daß diese Frau syphilitisch ist, sehr verstärken.

Wir werden auch die Frage stellen, ob Kinder dieser Familie in frühester Jugend gestorben sind. Die große Kindersterblichkeit, die „infantile Polymortalität", auf die *Fournier* großen Wert legt, bedarf einige Worte der Erörterung. Es ist sicher, daß die congenitale Syphilis sehr oft zum Tode im frühen Säuglingsalter führt und es ist eine Erfahrungstatsache, daß congenital syphilitische Säuglinge weniger widerstandsfähig als andere sind und Infektionen viel leichter erliegen. Deshalb muß die große Kindersterblichkeit in einer Familie den Verdacht auf Syphilis erregen. *A. Fournier* legte, wie gesagt, großes Gewicht auf diese Dinge und stützte seine Anschauungen auf Tabellen über das Verhältnis der Zahlen von Geburten und Todesfällen in syphilitischen Familien.

Wir haben schon erwähnt, daß es zweifellos richtig ist, daß in syphilitischen Familien die Kindersterblichkeit besonders groß ist. Aber man darf aus der hohen Kindersterblichkeit nicht ohneweiters auf das Vorhandensein von Syphilis schließen; um das zu können, müßte man zuvor nachweisen, daß die Syphilis die einzige Ursache der großen Kindersterblichkeit ist. Diesen Nachweis können wir nicht führen! Wir wissen, daß es Familien gibt, in denen die Kinder immer wieder im Säuglingsalter sterben, ohne daß Syphilis vorliegt; ich erinnere hier nur an Tuberkulose, an die Degeneration. Wir werden also das Vorkommen großer Kindersterblichkeit in einer Familie als ein Verdachtsmoment für Syphilis auffassen, werden es aber doch mit Vorsicht und nicht als Beweis verwerten.

Unsere Fragen an die Eltern erstrecken sich weiter auf die Entwicklung des Kindes, ob es bei der Geburt oder kurze Zeit darnach an Ausschlägen gelitten hat und welcher Art diese Ausschläge waren. Wir suchen weiter zu erfahren, ob das Kind im Säuglingsalter längere Zeit an Schnupfen gelitten hat, ob es leicht oder schwer gediehen ist, welche Krankheiten es durchgemacht hat. Wir vergessen auch nicht zu fragen, ob das Kind zu irgendeiner Zeit an Augen-, Ohren- oder Knochenerkrankungen gelitten hat.

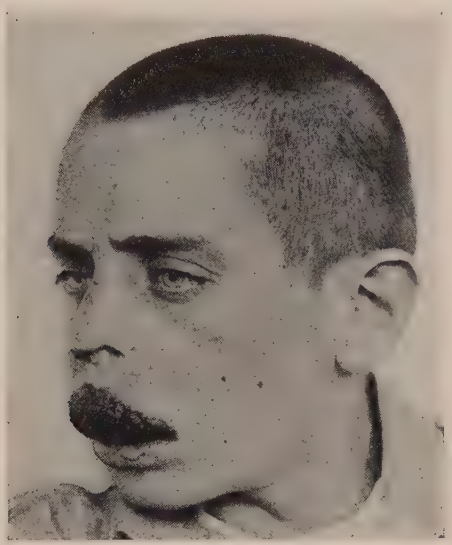
In gleicher Weise werden wir uns über etwa vorhandene Geschwister unterrichten und schließlich werden wir versuchen, eine körperliche Untersuchung der Eltern und der Geschwister zu erreichen. Zum mindesten werden wir versuchen, eine serologische Untersuchung der ganzen Familie vorzunehmen. Ich brauche hierbei nicht besonders darauf hinzuweisen, daß wir die Notwendigkeit solcher Untersuchungen vorsichtig begründen müssen, damit wir nicht unberechtigterweise Beunruhigung erregen. Gerade bei diesen Voruntersuchungen werden wir den Satz in acht behalten: „Immer daran denken, aber nicht davon reden!" Erst wenn die Untersuchungsbefunde unseren Verdacht auf Syphilis bestätigt haben, dürfen wir die Diagnose Syphilis aussprechen; dann haben wir sogar die Pflicht dazu.

Die Wassermannsche Reaktion.

Die *Wassermann*sche Reaktion gehört heute zu den gebräuchlichsten Untersuchungsmethoden in der Medizin und es möchte überflüssig erscheinen, dazu noch etwas zu sagen. Die Erfahrung zeigt jedoch, daß doch noch Unklarheiten vorhanden sind. Mit dem Wert und der Bedeutung der *Wassermann*schen Reaktion im allgemeinen brauchen wir uns hier nicht beschäftigen; wir beschränken uns auf einige kurze Bemerkungen über die Bewertung der *Wassermann*schen Reaktion bei der Diagnose der Lues congenita tarda.

In erster Linie möchte ich hervorheben, daß unter „positiver *Wassermann*scher Reaktion“ n u r die komplett positive Reaktion (also nach der in Laboratorien üblichen Ausdrucksweise WaR + + + oder + + + +) zu verstehen ist. Eine zweifelhafte oder schwach positive Reaktion darf ohneweiters nicht für die Diagnose benutzt werden, sondern nur dann, wenn noch andere Befunde die Diagnose rechtfertigen oder vorhergegangene Behandlung oder andere Umstände die unvollständige Hemmung erklären.

Fig. 45.



Der Junge wurde als Lupus der Oberlippe eingeliefert. Die scharfe Begrenzung des Krankheitsherdes und die glatten „reizlosen“ Narben am linken Nasenflügel veranlaßten dazu, die Diagnose „Lues congenita“ zu stellen. Die *Wassermann*sche Reaktion war negativ. Trotzdem wurde an der Diagnose festgehalten und eine antisyphilitische Behandlung eingeleitet. Die augenärztliche Untersuchung ergab Veränderungen des Augenhintergrundes, die auf congenitale Syphilis verdächtig waren. Nach Jodkali und Wismut heilte der Prozeß an der Oberlippe vollständig aus.

Die positive *Wassermann*sche Reaktion bildet im allgemeinen ein Glied in der Kette unserer diagnostischen Erwägungen oder bestätigt unsere Diagnose, sie soll aber n i e die einzige und alleinige Stütze der Diagnose sein! Stellt sich bei einem Kinde, etwa gelegentlich einer Hospitalbehandlung u. ä., eine positive *Wassermann*sche Reaktion heraus, so ist das für uns ein zwingender Grund zu einer sorgfältigen und eingehenden Untersuchung auf das Vorhandensein einer Syphilis; die positive *Wassermann*sche Reaktion a l l e i n darf aber niemals dazu veranlassen, sofort und ohne Überlegung eine antisyphilitische Behandlung zu beginnen. Findet sich bei einem Falle mit positiver *Wassermann*scher Reaktion gar kein anderes Anzeichen für Syphilis, ergibt auch die sorgfältige Untersuchung der Familienangehörigen keine Gewißheit, so werden wir eine antisyphilitische Behandlung erst dann einleiten, wenn wir die *Wassermann*sche Reaktion, zu verschiedenen Zeiten angestellt, wiederholt positiv gefunden haben, wenn alle Irrtumsmöglichkeiten und anderen Ursachen für einen positiven Ausfall der *Wassermann*schen Reaktion, z. B. Scharlach, ausgeschlossen sind, also eine reifliche Überlegung vorhergegangen ist!

Bestehen zur Zeit der Untersuchung des Blutes floride Erscheinungen der congenitalen Syphilis, etwa ein Haut- oder Knochengumma oder eine syphilitische Erkrankung innerer Organe, so wird die *Wassermann*sche Reaktion fast immer positiv ausfallen. Es gibt aber Fälle, bei denen trotzdem die *Wassermann*sche Reaktion ein negatives Resultat ergibt. Es wäre ein schwerer Fehler, deshalb die Diagnose fallen zu lassen und die specifische Behandlung zu unterlassen. Man muß im Gegenteil in solchen Fällen, wenn man im übrigen Grund hat, eine

Fig. 46.

Derselbe Junge nach Abschluß der specifischen Behandlung.

congenitale Syphilis anzunehmen, sofort und energisch genug behandeln. Der Erfolg der specifischen Behandlung wird dann die Richtigkeit der Diagnose bestätigen („Diagnose ex juvantibus") (s. Fig. 45 u. 46).

Es gilt als Regel, daß gerade bei der congenitalen Syphilis die *Wassermann*sche Reaktion sehr lange und hartnäckig positiv bleibt, sie braucht es aber nicht. Namentlich in späteren Jahren kann sie spontan oder unter dem Einfluß der Behandlung negativ werden. Die negative *Wassermann*sche Reaktion sagt nichts darüber aus, ob die congenitale Syphilis ausgeheilt ist oder nicht; die zu irgendeinem Zeitpunkt negative Reaktion kann zu einer anderen Zeit wieder positiv sein!

Bei der serologischen Untersuchung der Familie müssen wir die Resultate zu der Anamnese der „Familiensyphilis" in Beziehung setzen und die zeitlichen Verhältnisse berücksichtigen! Finden wir z. B. beide Eltern positiv, das Kind negativ, so werden wir bedenken, daß die Infektion der Eltern erst nach der Geburt des Kindes stattgefunden haben könnte, daß das Kind also gesund wäre. Oder ein anderes Beispiel: Hat ein Kind eine negative Reaktion, aber ein zweifelhaftes Merkmal der congenitalen Syphilis und ergibt die Blutuntersuchung bei einem älteren Bruder ein positives Resultat, so kann diese den Zweifel an der Echtheit des Stigmas beheben. Mit anderen Worten: Wir müssen uns bei der Familienanamnese die „Entwicklungsgeschichte der Familiensyphilis rekonstruieren".

Untersuchungsschema.

Ist uns bei der Untersuchung eines Kranken irgendeines der Stigma der congenitalen Syphilis, sagen wir beispielsweise *Hutchinson*sche Zähne, aufgefallen, so wird damit der Verdacht in uns wachgerufen, daß bei diesem Kranken eine congenitale Syphilis vorliegen könnte. Es wird sich dann darum handeln, noch weitere Merkmale zu suchen, die diesen Verdacht bestätigen, so daß wir schließlich die Diagnose auf congenitale Syphilis mit Berechtigung stellen können. Es ist selbstverständlich, daß wir alsdann zu erwägen haben werden, inwieweit die congenitale Syphilis mit dem Krankheitszustand, der den Kranken zu uns geführt hat, in Verbindung zu bringen ist. Um den weniger geübten Untersucher auf der Suche nach den Stigmen der congenitalen Syphilis zu unterstützen, um ihm in Erinnerung zu bringen, woran bei der Untersuchung zu denken ist, lasse ich ein Untersuchungsschema in Stichworten folgen:

1. Allgemeine Körperentwicklung.
   Infantilismus.
2. Schädelform.
   Stirnhöcker. — Olympische Stirne. — Caput natiforme. — Hyperostosen. — Narben von Knochengummen.
3. Gesichtsform.
   Congenital syphilitischer Halbmond. — Sichelform.
4. Nase.
   Sattelnase. — Brillennase. — Bocksnase. — Verbreiterung der Nasenwurzel. — Ozäna. — Radiäre Narben am Naseneingang. — Narben nach Gummen an der äußeren Nase. — Septumperforationen.
5. Mund.
   Radiäre Lippennarben. — *Hutchinson*sche Zähne. — *Fournier*sche Zähne (*Moon*sche Zähne, Knospenform der ersten bleibenden Molaren). — Perforationen des harten oder weichen Gaumens. — Narben am weichen Gaumen. — Fehlen der Uvula. — Zungengummen bzw. Narben darnach.
6. Augen.
   Büschelartige Anordnung der Cilien. — Keratitis parenchymatosa. — Hornhautflecke nach Keratitis parenchymatosa. — Gefäßreiser in der Cornea. — Pupillenanomalien (Anisokorie, Pupillenstarre). — Nystagmus. — Befund des Augenhintergrundes.
7. Ohren.
   Innenohrschwerhörigkeit.
8. Extremitätenknochen.
   Säbelklingentibien. — Hyperostosen an den übrigen Röhrenknochen.
9. Gelenke.
   Chronische Gonitis.
10. Hautnarben.
11. *Wassermann*sche Reaktion.
12. Persönliche Anamnese.
    Frühere Krankheiten, besonders Augen- und Ohrenkrankheiten.
13. Anamnese der Eltern.
    Syphilitische Infektion der Eltern. — Aborte. — Kindersterblichkeit. — Körperliche und geistige Entwicklung der Kinder.
14. Körperliche Untersuchung der Eltern und Geschwister.
    *Wassermann*sche Reaktion.

Zusammenstellungen der Literatur finden sich bei: *Alexander G.,* Die Syphilis des Gehörorganes im Handbuch der Geschlechtskrankheiten. Wien und Leipzig **1916**. — *Bruck C.,* Handbuch der Serodiagnose der Syphilis. Berlin **1924**. — *Davidsohn H.,* Die Behandlung der congenitalen Syphilis. Zbl. f. d. ges. Kind. XIV. — Congenitale Syphilis. Bd. XIX des Handbuches der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Berlin **1927**. — *Fournier A.,* Vorlesungen über Syphilis hereditaria tarda, übersetzt von *Körbl* und *Max Zeissl.* Wien **1894**. — *Freund L.,* Die Syphilis im Röntgenbilde, im Handbuch der Geschlechtskrankheiten. Wien und Leipzig **1916**. — *Hochsinger,* Studien über die hereditäre Syphilis. 2. Teile. Deuticke, Wien **1898** und **1904**. — *Hochsinger* u. *Zappert* in *Pfaundler* u. *Schlossmann,* Handbuch der Kinderheilkunde. 3. Aufl. **1924**. — *Hutchinson,* Syphilis. Deutsch von *Kollmann.* Leipzig **1888**. — *Hutchinson,* A clinical memoir on certain diseases of the eye and ear consequents on inheredit. syphilis. London **1863**. — *Igersheimer,* Syphilis und Auge. Berlin **1918**. — *Kranz P.,* Über Zahnanomalien bei congenitaler Syphilis. Sammlung Meusser **1924**. — *Zappert,* Die Klinik der hereditären Lues. Handbuch der Geschlechtskranken. Wien und Leipzig **1916**.

Der Säure-Basen-Haushalt des gesunden und kranken Kindes.

Von Prof. Dr. **Erwin Schiff,** Berlin.

Mit 4 Abbildungen im Text.

Inhaltsübersicht.

	Seite
Einleitung und theoretische Grundlagen	59
Säure-Basen-Haushalt bei künstlicher und natürlicher Ernährung	73
„ „ „ beim neugeborenen Kind	77
„ „ „ bei akut fieberhaften Erkrankungen	79
„ „ „ beim Durchfall	85
„ „ „ bei akuter Wasserverarmung des Körpers	87
„ „ „ bei der Toxikose des Säuglings	91
„ „ „ bei der Atrophie des Säuglings	97
„ „ „ und Erbrechen. Pylorospasmus des Säuglings	98
„ „ „ und ketonämisches Erbrechen	101
„ „ „ und Epilepsie	104
„ „ „ und Rachitis	110
„ „ „ und Tetanie	113
Postoperative (postnarkotische) Acidose	126

Einleitung und theoretische Grundlagen.

Der Acidosebegriff wurde von *Czerny* in die Pädiatrie eingeführt. Es entbrannte ein recht langer Kampf für und wider die Acidose. Viele Jahre mußten vergehen und es bedurfte einer Riesenarbeit bis ein Ausgleich der verschiedenen Meinungen herbeigeführt werden konnte. Die Fortschritte auf klinischem Gebiete ermöglichten die genauere Charakterisierung der zur Untersuchung herangezogenen Krankheitsfälle. Die Fortschritte der Methodik ferner ließen eine sicherere Beurteilung des Säure-Basen-Haushaltes zu. Als *Czerny* und seine Schüler die ersten Untersuchungen in dieser Richtung ausführten, gab es eigentlich nur ein Kriterium der Acidose, nämlich die vermehrte Ammoniakausscheidung im Urin. Die weitere Forschung hat noch eine ganze Reihe solcher Kriterien uns kennen gelehrt. So kann heute die Charakterisierung der Stoffwechselrichtung auf einer viel zuverlässigeren Grundlage erfolgen als dies früher der Fall gewesen ist.

Der Begriff — Säure-Basen-Haushalt — kann enger und weiter gefaßt werden. Tatsächlich dürfte es kaum einen Lebensvorgang geben, der direkt oder indirekt von den Aciditätsverhältnissen im Organismus nicht beeinflußt würde. Es sei als Beispiel nur an die Beeinflussung des Atemcentrums durch die Wasserstoffionen erinnert, ferner die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Fermentwirksamkeit, für die bakteriochemischen Vorgänge, für die Gestaltung der Darmflora u. s. f. erwähnt. Auf diese und ähnliche Fragen wollen wir hier nicht näher eingehen. Unsere Ausführungen werden nur das Säure-Basen-Gleich-

gewicht im engsten Sinne des Wortes behandeln. Nach der Besprechung der Grundbegriffe wollen wir das Säure-Basen-Gleichgewicht beim gesunden Kinde erörtern, ferner die Einflüsse besprechen, die für den Säure-Basen-Haushalt von Bedeutung sind und schließlich die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes unter den verschiedenen krankhaften Zuständen besprechen.

Das Säure-Basen-Geichgewicht.

Die Reaktionsverhältnisse im lebenden Gewebe zu verfolgen, ist zurzeit noch nicht möglich, wenn auch Anfänge in dieser Richtung bereits vorliegen. Zur Untersuchung stehen uns eigentlich nur die Körperflüssigkeiten, Blut, Urin u. s. w. zur Verfügung. Untersuchungen über die Acidität bzw. Alkalinität von diesen sind bereits vor vielen Jahren wiederholt ausgeführt worden. Leider sind die Ergebnisse dieser Forschungen heute nicht mehr verwertbar, weil sie mit unzugänglicher Methodik, mit dem einfachen Titrationsverfahren, gewonnen wurden.

Nach der Ionenlehre ist eine Säure dadurch charakterisiert, daß sie Wasserstoff, eine Base, daß sie Hydroxyl-Ionen abdissoziiert. Entscheidend für die Acidität ist die Konzentration an H- bzw. OH-Ionen. Die üblichen Titrationsverfahren sagen aber über die H- und OH-Ionenkonzentration nichts aus. Es müssen also zu diesen Untersuchungen Methoden herangezogen werden, die uns die Messung der Wasserstoffionenkonzentration ermöglichen.

Unter gleichen Bedingungen ist eine jede Säure wie auch eine jede Base nur bis zu einem ganz bestimmten Grade dissoziiert. Je stärker die Säure, um so stärker ist die Dissoziation und umgekehrt. Oder mit anderen Worten, unter sonst gleichen Bedingungen ist diejenige Säure die stärkste, die in ihrer Lösung die H-Ionen in größter Konzentration enthält. Aus dem Erwähnten ergibt sich somit, daß in einer Säurelösung, dasselbe bezieht sich natürlich auch auf die Basen, außer den dissoziierten auch undissoziierte Säure- (bzw. Basen-) Moleküle vorliegen. Zwischen den beiden, also zwischen dem dissoziierten und nichtdissoziierten Anteil des Moleküls besteht ein Gleichgewichtszustand. Bei gleichen äußeren Bedingungen entspricht dieser einer konstanten Größe (K).

$$\frac{[S'] \cdot [H^{\cdot}]}{[SH]} = K.$$

([S'] = Säureanion, [SH] = undissoziierte Säure, [ ] bedeuten molare Konzentrationen.)

Aus dieser Formel ergibt sich, daß eine jede Säure zwei Arten von H-Ionen enthält. Auf der einen Seite die abdissoziierten, also freien H-Ionen, auf der anderen Seite die im Molekül verankerten, also die gebundenen. Man kann die ersteren auch als die aktiven, die letzteren als die potentiellen H-Ionen bezeichnen. Wir haben erwähnt, daß die üblichen Titrationsverfahren über die in Wirklichkeit vorhandene Acidität, also über die [H·] einer Lösung, oder einer Körperflüssigkeit nichts besagen. Um dies zu begründen, wollen wir nun die Vorgänge verfolgen, die bei der Titration, z. B. einer Säure mit Lauge, sich ergeben. Setzen wir zu einer Säure etwas Alkali hinzu, so fängt dieses H-Ionen der Säure ab. Die OH-Ionen vereinigen sich mit den H-Ionen unter Bildung von Wasser. Durch das Abfangen der H-Ionen wird aber der Gleichgewichtszustand zwischen dem dissoziierten und nichtdissoziierten Anteil der Säure zu gunsten der letzteren

verschoben. Nach der angeführten Formel muß aber das ursprüngliche Gleichgewicht sich wieder einstellen. Dies kann natürlich nur in der Weise erfolgen, daß der undissoziierte Rest des Moleküls um den entsprechenden Betrag weiter dissoziiert, bis das ursprüngliche Gleichgewicht wieder hergestellt ist. Mit einem jeden weiteren Tropfen an Lauge wird der undissoziierte Anteil natürlich immer mehr und mehr abnehmen, bis er schließlich gänzlich aufgebraucht wird. Die Titration ergibt also nicht die ursprünglich vorhandene Konzentration an H-Ionen, sondern die Menge aller überhaupt verfügbaren H-Ionen an. Sie ergibt also, um mit *Wilhelm Ostwald* zu sprechen, nicht die wirkliche, die aktuelle, sondern nur die potentielle Acidität. Da aber die potentielle Acidität für die Reaktion einer Lösung belanglos ist, so ist ohneweiters klar, daß die üblichen Titrationsverfahren über die Acidität oder Alkalinität nichts besagen können. Nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen kann bei geeigneter Wahl des Indicators mittels der Titration über die Wasserstoffionenkonzentration Aufschluß erhalten werden.

Die moderne Methodik ermöglicht uns die Messung der Wasserstoffionenkonzentrationen. Die Technik ist in der letzten Zeit sogar so wesentlich vereinfacht worden, daß die Bestimmung der [H·] keine nennenswerten Schwierigkeiten bereitet.

Wir sagten, daß für die Acidität einer Lösung allein die Konzentration an H-Ionen maßgebend ist. So wäre es naheliegend, daran zu denken, daß Säure-Basen-Gleichgewicht z. B. im Blute einfach nach der [H·] des Blutes zu beurteilen. Die Vermehrung der H-Ionen würde eine Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes nach der sauren Seite, also eine Acidose bedeuten. Demgegenüber spräche die Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration für eine Alkalose. Nun gibt es aber sicher acidotische Zustände, bei welchen die Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration vermißt wird. Und man war bei den ersten solchen Beobachtungen in der Tat erstaunt, als man z. B. bei acidotischen Diabetikern im Blute eine normale oder von der Norm kaum abweichende Konzentration an H-Ionen vorfand. Hieraus ergibt sich zunächst, daß die Wasserstoffionenkonzentration allein über die Stoffwechselrichtung nichts zu besagen braucht. Ferner, daß im Organismus Einrichtungen vorhanden sein müssen, die es verhindern, daß nennenswerte Verschiebungen in der [H·] zu stande kommen.

Dies führt uns zur Besprechung dieser Regulationsmechanismen, die schlechtweg als Regulatoren, Moderatoren oder am häufigsten einfach als **Puffer** bezeichnet werden.

Jede Lösung einer schwachen Säure oder einer schwachen Base wirkt als ein Puffer. Wir haben bereits erwähnt, daß, je stärker die Säure, dieselbe um so stärker dissoziiert ist. Starke Säuren oder Basen sind schon bei mäßigen Verdünnungen fast vollkommen dissoziiert. Tut man zu einer solchen starken Säure eine bestimmte Menge einer starken Base von gleicher Molarität, so verringert sich die [H·] der Säure um einen Betrag, der der Menge der zugesetzten Lauge entspricht. Ganz anders liegen aber die Verhältnisse, wenn die starke Base einer schwachen Säure hinzugefügt wird. Hier besagt das Massenwirkungsgesetz

$$[H\cdot] = \sqrt{K_S\ (S)},$$

wobei K_S die Dissoziationskonstante der Säure und (S) die Gesamtsäuremenge bedeutet. Die Gleichung besagt, daß, wenn bei Zusatz einer starken Base

zu einer schwachen Säure die Säuremenge abnimmt, die [H·] nicht proportional sinkt, sondern umsoweniger, je geringer die Dissoziation der Säure, d. h. je kleiner K_S ist. Man kann also kurz sagen, daß je weniger die Säure bzw. die Base dissoziiert ist, dieselbe um so stärker puffert. Nun läßt die Dissoziation sich noch wesentlich herabsetzen, wenn der schwachen Säure oder Base das zugehörige Salz hinzugefügt wird. Solche Lösungen von schwachen Säuren bzw. Basen mit ihren Salzen bezeichnet man als Puffersysteme. Bei der Regulierung der Reaktionsverhältnisse im Organismus spielen diese die wichtigste Rolle.

Von diesen Puffersystemen im Organismus sind zu erwähnen:

$$CO_2 : NaHCO_3, \quad NaH_2PO_4 : Na_2HPO_4,$$

ferner die Proteine. Das Hämoglobin, das bei normaler Blutreaktion (p_H 7·4) wie eine Säure sich verhält und Alkali bindet.

Die Wirkungsweise dieser Puffer soll nun ein einfaches Beispiel erläutern. Angenommen wir haben eine wässerige Lösung von $\frac{CO_2}{NaHCO_3}$ in einem solchen Mischungsverhältnis, daß die Reaktion der Lösung p_H 7·4 beträgt. Setzen wir dieser Lösung geringe Mengen einer starken Säure, z. B. Salzsäure, zu (einen Bruchteil in Äquivalenten des vorhandenen Bicarbonates), so spielt sich folgende Reaktion ab:

$$\begin{array}{r} NaHCO_3 \\ + \\ ClH \end{array} = NaCl + H_2O + CO_2.$$

Auf Kosten des Bicarbonates entsteht also Kohlensäure. Da nun in der Lösung jetzt weniger Alkali ($NaHCO_3$) und mehr Säure (CO_2) sich befindet, so muß die Reaktion der Lösung natürlich nach der sauren Seite zu sich verschieben. Da aber die Salzsäure mit dem Bicarbonat sich umgesetzt hat, so ist diese starke Säure gewissermaßen ausgeschaltet und die Acidität der Lösung wird durch die Zunahme der schwachen Kohlensäure bestimmt. Selbstverständlich steigt hierdurch die [H·] der Lösung viel weniger an, mit anderen Worten, das Puffersystem $\frac{CO_2}{NaHCO_3}$ hat die mit der Salzsäure zugeführten H-Ionen abgepuffert. Zweck der Pufferung ist also stärkere Verschiebungen der [H·] auszuschalten. Dies ist von größter Bedeutung, weil stärkere Reaktionsverschiebungen im Organismus mit dem Leben unvereinbar sind. Die Bedeutung der Puffersysteme für die vitalen Vorgänge im Organismus ist hiermit zur Genüge beleuchtet.

Wir sagten bereits, daß es im Blute außer dem Kohlensäure-Bicarbonat noch verschiedene andere Puffersysteme gibt. Es ist nun klar, daß, wenn durch die normale Reaktion störende Einflüsse im Blute sich geltend machen (H-, OH-Ionen), diese mit allen Puffersystemen in Beziehung treten müssen. Wäre dies nämlich nicht der Fall, so müßten im Blute verschiedene Wasserstoffionenkonzentrationen nebeneinander bestehen. Daß dies nicht möglich ist, bedarf keiner weiteren Erörterung. So ist also:

$$K \cdot \frac{[CO_2]}{[NaHCO_3]} = K \cdot \frac{[BH_2PO_4]}{[B_2HPO_4]} = K \cdot \frac{[\text{Säureprotein}]}{[\text{Alkaliprotein}]}.$$

Wenn also z. B. Säure ins Blut gelangt, so ändert sich nicht nur das Verhältnis zwischen Kohlensäure und Bicarbonat, sondern auch zwischen primärem und sekundärem Phosphat u. s. w.

In welchem Umfange diese Umsetzungen zwischen den einzelnen Puffern erfolgen, hängt im wesentlichen von der Menge der einzelnen Puffersubstanzen ab. So ist z. B. die Wirksamkeit des Phosphatpuffers im Vergleich zum Kohlensäure-Bicarbonat im Blute eine relativ nur geringe, weil die Konzentration des Phosphatpuffers wesentlich niedriger ist als die des Bicarbonats.

Um die Verhältnisse möglichst einfach zu gestalten, wollen wir zunächst die Annahme machen, daß im Blute nur ein Puffersystem, nämlich das Kohlensäure-Bicarbonat, besteht. Die Acidität des Blutes ergibt dann folgende Formel:

$$[H^{\cdot}] = K \cdot \frac{CO_2}{NaHCO_3}.$$

Innerhalb bestimmter Grenzen ist also für die $[H^{\cdot}]$ des Blutes nicht die absolute Menge von Kohlensäure und Bicarbonat maßgebend, sondern das Mengenverhältnis der beiden Körper zueinander. Bei normaler Blutreaktion, also bei p_H 7·4, ist der Zahlenwert dieser Proportion 1:20. Die $[H^{\cdot}]$ des Blutes bleibt nach dem Gesagten normal, wenn die Proportionen sich verhalten wie z. B. 2:40 oder 3:60 u. s. w. Sofort verschiebt sich aber die $[H^{\cdot}]$, wenn das gegenseitige Verhältnis von CO_2 zu $NaHCO_3$ sich ändert, wenn also z. B. die Proportion anstatt 1:20, 1·5:20 beträgt. In diesem Falle ist die CO_2 vermehrt, während das Alkali ($NaHCO_3$) unverändert geblieben ist. Die Reaktion der Lösung, die $[H^{\cdot}]$, verschiebt sich nach der sauren Seite. Bleibt der Zähler unverändert und nimmt der Nenner zu, dann muß natürlich die $[H^{\cdot}]$ sinken. Das Blut wird alkalischer. In Wirklichkeit liegen diese Verhältnisse etwas anders. Wir werden hierauf später noch zu sprechen kommen.

Der Organismus ist Reaktionsverschiebungen gegenüber sehr empfindlich und bestrebt, solche, soweit nur möglich, auszugleichen.

Reaktionsverschiebungen nach der sauren oder der alkalischen Seite werden, wie wir gesehen haben, durch die Puffersubstanzen nicht verhütet, sondern nur abgeschwächt. Da aber, wie schon angedeutet, die $[H^{\cdot}]$ des Blutes oft, auch bei sicher acidotischen oder alkalotischen Zuständen einen normalen Wert aufweist, so muß der Organismus außer den Puffern noch über andere Regulationsvorrichtungen verfügen, die auch die kleineren Verschiebungen in der $[H^{\cdot}]$ zu beseitigen vermögen. Diese Funktion kommt in erster Linie der Atmung und der Nierentätigkeit zu. Durch die erstere wird die überschüssige Kohlensäure, wie auch unter Umständen andere flüchtige Säuren, durch letztere, die nichtflüchtigen Säuren bzw. Basen ausgeschieden. Die Mehrausscheidung durch die Exspirationsluft und den Harn erfolgt nun so lange, bis das ursprüngliche Gleichgewicht im Puffersystem bzw. die normale $[H^{\cdot}]$ wieder hergestellt ist. Wie Atmung und Nieren das Säure-Basen-Gleichgewicht regulieren, soll nun an Hand von einigen Beispielen kurz erörtert werden.

Gelangt Säure ins Blut, so setzt sich diese unter anderen mit dem Bicarbonat um. Hierbei wird Kohlensäure frei, das Blut wird also saurer. Nun ist aber das Atemcentrum unter normalen Verhältnissen Reaktionsverschiebungen gegenüber sehr empfindlich. Dies äußert sich darin, daß bei Zunahme des CO_2 im Blute

die Atmung beschleunigt und vertieft wird, um die überschüssige Kohlensäure auszuatmen. Auf diese Weise wird dann das für die normale Blutreaktion erforderliche Verhältnis zwischen CO_2 und $NaHCO_3$ wieder hergestellt bzw. angestrebt. Bei Basenüberschuß verläuft die Regulation natürlich in umgekehrter Richtung. Die Atemfrequenz sinkt. Hierdurch kommt es natürlich zu einer Anhäufung von CO_2 im Blute. Auch die herabgesetzte Atemtätigkeit hält so lange an, bis der CO_2-Gehalt im Blut soweit zugenommen hat, daß das Verhältnis zwischen CO_2 und $NaHCO_3$ wieder einen normalen Wert aufweist.

Wir erwähnten schon, daß an der Regulierung der $[H^{\cdot}]$ im Organismus nicht nur das $CO_2 : NaHCO_3$-System, sondern auch die übrigen Puffer teilnehmen. Verschiebt sich das Säure-Basen-Gleichgewicht nach der sauren oder nach der alkalischen Seite, so werden die nichtflüchtigen überschüssigen Säuren bzw. Basen durch die Nieren aus dem Organismus entfernt. Das wichtigste Puffersystem des Urins ist das primäre und sekundäre Phosphat. Die $[H^{\cdot}]$ des Harnes wird somit im wesentlichen durch folgende Beziehungen bestimmt:

$$H = k \cdot \frac{H_2PO_4'}{HPO_4''}.$$

Während die Blutreaktion $[H^{\cdot}]$ nun innerhalb ganz enger Grenzen schwankt, ist dies im Urin natürlich nicht der Fall. Die gesunde Niere sorgt nicht nur für eine fast konstante molare Zusammensetzung, sondern auch für die konstante $[H^{\cdot}]$ des Blutes. Dies wird erreicht, indem die Nierenfunktion sich stets den Anforderungen der augenblicklichen Stoffwechsellage anpaßt. Entsprechend der Stoffwechsellage muß sich natürlich die Säure-Basen-Ausscheidung im Urin verhalten. Die Variabilität der $[H^{\cdot}]$ des Urins in Abhängigkeit von den Stoffwechselvorgängen ist ebenso ein Kriterium der guten Nierentätigkeit wie die Verschiedenheit der Molenausscheidung. Wenn also im Blute Säuren vermehrt kreisen, so folgt aus der schon geschilderten Gleichung, daß diese sich auch mit dem Phosphat umsetzen werden. Aus dem sekundären Phosphat wird ein Teil in primäres Phosphat verwandelt, d. h. die basische Komponente des Puffers nimmt ab und die saure zu. Nun wird durch die Nieren jetzt so viel primäres Phosphat im Überschuß ausgeschieden, bis die normale Portion von primärem und sekundärem Phosphat im Blute (bei p_H 7·4 etwa 1 : 4) wieder hergestellt ist. Die Regulation im Urin zeigt sich also darin, daß die Relation zwischen $H_2PO_4' : HPO_4''$ zu gunsten des Zählers sich verschiebt.

Wir sehen also, daß normale Organfunktion, vorausgesetzt eine jede Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes, zwei Regulationsvorrichtungen in Tätigkeit setzt. Erstens die chemische Regulation durch die Puffersysteme, die innerhalb gewisser Grenzen stärkere Verschiebungen der $[H^{\cdot}]$ verhüten. Zweitens die Organregulation, die Regulation durch Atmung und Nierentätigkeit, die die geringeren Verschiebungen der $[H^{\cdot}]$ sofort auf den normalen, für die Lebensvorgänge optimalen Wert zurückdrängen. Aus dem Gesagten ergibt sich also ohneweiters, daß im Blute auch bei ausgesprochenen Verschiebungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes die $[H^{\cdot}]$ sich nicht zu ändern braucht. Mit anderen Worten: die Bestimmung der $[H^{\cdot}]$ im Blute kann, von gewissen Fällen ab-

gesehen, gerade weil sie in der Regel reguliert wird, nicht ohneweiters zur Bestimmung der Stoffwechselrichtung angewandt werden. Stärkere Verschiebungen der [H·] kommen nämlich nur unter schweren pathologischen oder unter ganz bestimmten experimentellen Bedingungen vor.

Wie erwähnt, kommt es bei einer jeden Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes zu einer Verschiebung in den Puffersystemen. Gelangt z. B. Säure ins Blut, so setzt sich diese mit der basischen Komponente der Puffer um. Die Folge ist, daß die sog. Alkalireserve des Blutes abnimmt. Im umgekehrten Fall, wenn z. B. dem Körper reichlich basische Valenzen zugeführt werden, nimmt die Puffersäure ab und die Alkalireserve zu. Es wäre also möglich, das quantitative Verhalten der Puffersysteme als ein Maß für die Stoffwechselrichtung, d. h. zur Beantwortung der Frage, ob Säuren oder Basen vermehrt in die Blutflüssigkeit eingedrungen sind, zu verwerten. Wenn bei normaler Stoffwechselrichtung die physiologische Variationsbreite der Alkalireserve bekannt ist, so wird eine jede Abnahme der Alkalireserve eine acidotische, ihre Zunahme eine alkalotische Stoffwechselrichtung anzeigen. Im selben Sinne ist auch die Abnahme oder Zunahme des CO_2-Bindungsvermögens des Blutes zu verwerten. Denn es ist klar, daß, wenn z. B. ein bestimmter Teil der Alkalireserve durch vermehrte Säurebildung mit Beschlag belegt wird, daß diesem Blute dann weniger Valenzen zur Kohlensäurebindung zur Verfügung stehen werden. Da zwischen der Spannung der Blut- und Alveolaren-CO_2 die engsten Beziehungen bestehen, so ist ebenfalls klar, daß, wenn der Gasaustausch zwischen Capillaren und Alveolarluft ungestört vor sich gehen kann, daß dann die Veränderung der alveolären CO_2-Spannung, d. h. ihre Zu- oder Abnahme, ebenfalls zur Beurteilung des Säure-Basen-Gleichgewichtes wird herangezogen werden können. Herabgesetzte Alkalireserve oder alveoläre CO_2-Spannung oder CO_2-Bindungsvermögen des Blutes würden also für eine vermehrte Säurebildung, für eine Acidose sprechen. Zunahme der genannten Werte hingegen für eine Alkalose.

Solche Schlußfolgerungen sind aber nur bedingt richtig. Ausnahmen kommen vor und es könnte die alleinige Berücksichtigung des einen oder des anderen dieser Werte unter Umständen schwere Trugschlüsse veranlassen. Als Beispiel sei folgendes erwähnt: Bei vermehrter Säurebildung nimmt im Blut die Kohlensäure zu und die Alkalireserve ab. Greift nun die Atmung regulierend ein, so wird soviel Kohlensäure entfernt, bis das normale Verhältnis zwischen Kohlensäure und Bicarbonat wieder hergestellt ist. Der Wert von $[CO_2 + NaHCO_3]$ ist im regulierten Zustand jedenfalls erniedrigt. Es kann nun vorkommen, u. zw. sowohl im Experiment wie auch unter krankhaften Bedingungen, daß der Wert für $[CO_2 + NaHCO_3]$ abnimmt, ohne daß eine Acidose vorliegt; z. B. bei forcierter Atmung, bei der sog. Hyperventilation. Hierbei wird aus dem Organismus reichlich CO_2 entfernt. Dies ist der primäre Vorgang. Würden die Regulationsmechanismen nicht in Kraft treten, dann müßte es zu einer Alkalose kommen. Dies ist auch tatsächlich während der Hyperventilation der Fall. Die Kompensation erfolgt nun in der Weise, daß zunächst überschüssiges Alkali mit dem Urin zur Ausscheidung gelangt, ferner dadurch, daß auch eine Alkaliabwanderung vom Blute ins Gewebe stattfindet. Ist die Kompensation erfolgt,

so finden wir auch hier den Wert von $[CO_2 + NaHCO_3]$ kleiner als in der Norm. Bei regulierter $[H^{\cdot}]$ würde also die alleinige Berücksichtigung der Alkalireserve uns keine Möglichkeit in die Hand geben zu entscheiden, ob eine Acidose oder Alkalose vorliegt. Irrtümer können ferner auch herbeigeführt werden, wenn die Reizbarkeit des Atemcentrums herabgesetzt ist. Es ist klar, daß hierbei nicht abnorme Vorgänge im intermediären Stoffwechsel, sondern das Versagen der normalen Atmungsfunktion die Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes veranlaßt. Wir sehen also, daß die alleinige Berücksichtigung der Alkalireserve oder der alveolären Kohlensäurespannung u. s. f. das Säure-Basen-Gleichgewicht nicht eindeutig zu definieren braucht. Bei inkompensierten Zuständen, also bei Verschiebung der $[H^{\cdot}]$ im Blute, ist die Stoffwechsellage natürlich ohneweiters geklärt.

Wir wollen uns nun der Nierenfunktion zuwenden und die Frage beantworten, ob die Aciditätsverhältnisse des Harns Aufschluß über das Säure-Basen-Gleichgewicht zulassen.

Normalerweise wird der Urin, wenn in die Blutflüssigkeit Säuren gelangen, saurer, wenn ein Basenüberschuß vorliegt, alkalischer. Wir erwähnten schon, daß die wichtigsten Puffer des Urins die Phosphate darstellen. Mit diesen können aber die Nieren nicht unbegrenzt Säure ausscheiden, weil starke Säuren nur in Form ihrer Salze ausgeschieden werden können. Soll also eine größere Säuremenge den Organismus mit dem Harn verlassen, so müßten die Alkalibestände des Körpers hierzu herangezogen werden, wenn der Organismus die Basen nicht in der Form einzusparen versuchte, daß er zur Säureneutralisation das Ammoniak heranzieht.

Zur Beurteilung der Stoffwechsellage wurde seit *Czerny* in der pädiatrischen Forschung die Ammoniakausscheidung herangezogen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß eine Zunahme der Ammoniakausscheidung für eine acidotische Richtung des Stoffwechsels spricht. Tatsache ist, daß bei experimenteller Säurevergiftung Ammoniak vermehrt zur Ausscheidung gelangt und daß Zufuhr von entsprechenden Mengen Alkali die Ammoniakausscheidung sogar bis auf minimale Spuren herabdrücken kann. Immerhin hat die neuere Forschung ergeben, daß es sicher acidotische Zustände gibt, bei welchen der Ammoniakgehalt des Harnes nicht zunimmt und ferner, daß es wichtiger ist, die absolute Menge des im Urin ausgeschiedenen Ammoniaks als den Ammoniakquotienten für die Beurteilung des Säure-Basen-Gleichgewichtes heranzuziehen.

Die $[H^{\cdot}]$ des Urins, die heutzutage mit der Indicatorenmethode leicht bestimmt werden kann, besagt nichts über die Quantität der im Urin ausgeschiedenen Säuren. Dies ist ohneweiters klar, weil ja die $[H^{\cdot}]$ im Urin nicht allein von der Konzentration und der chemischen Natur der ausgeschiedenen Säuren, sondern wesentlich auch von der Pufferung des Urins abhängig ist. So kann natürlich die $[H^{\cdot}]$ zunehmen, sowohl bei vermehrter Säureausscheidung im Urin, wie auch dann, wenn die Säureausscheidung zwar nicht vermehrt ist, aber das Pufferungsvermögen des Harns aus irgendeinem Grunde abgenommen

hat. Wir müssen also, um die Säureausscheidung im Harn quantitativ beurteilen zu können, stets auch die Pufferung des Urins mitberücksichtigen. Hierüber gibt das Titrationsverfahren einen Aufschluß. *Henderson* titriert den Urin in Gegenwart von Neutralrot als Indicator. Da im Urin den wesentlichsten Puffer die Phosphate darstellen, so hat *Michaelis* ein Titrationsverfahren ausgearbeitet, das es ermöglicht, primäres und sekundäres Phosphat getrennt zu bestimmen. Die Titration in Gegenwart von Phenolphthalein als Indicator ergibt die Menge des primären Phosphates an; die mit Methylorange den des sekundären Phosphates. Wenn nun die molare Konzentration des sekundären Phosphates = a ist, so würde dieser Urin dem Blute in dem Falle keine Säure entnehmen, wenn die molare Konzentration des primären Phosphates im Harn $= \frac{1}{7} \cdot a$ wäre, d. h. wenn das Verhältnis vom primären zum sekundären Phosphat im Urin dasselbe wie im Blute ist. Die Menge von primärem Phosphat, die über dieser Relation, also 1 : 7, im Urin zur Ausscheidung gelangt, ist nach *Michaelis* als Maß der Säureausscheidung zu betrachten. Das Verfahren von *Michaelis* wurde von verschiedenen Seiten beanstandet. Der wichtigste Einwand, der gegen diese Methode erhoben wurde, ist der, daß durch die getrennte Titration nicht nur die Phosphate, sondern auch andere Säuren erfaßt werden. Trotz der Einwände, die gegen die Methode von *Michaelis* erhoben wurden, muß aber betont werden, daß sie zur quantitativen Beurteilung der Säureausscheidung im Harn herangezogen werden kann. Allerdings kann dasselbe Ziel, z. B. mit der Titration bis zur Blutreaktion, nach der Methode von *Henderson* einfacher und bequemer erreicht werden. Ganz einwandfrei ist aber auch diese Methode nicht.

Um nun den tatsächlichen Säureüberschuß im Urin zu ermitteln, wird zweckmäßigerweise der nach *Michaelis* oder *Henderson* ermittelte Wert (A) zum Ammoniakwert des Harns addiert. Die Begründung dieses Vorgehens liegt darin, daß dem Ammoniak im Urin die Rolle eines Säureneutralisators zukommt. Vermehrung des NH_3 im Urin bedeutet eine vermehrte Säureausscheidung. Die Gesamtacidität des Harnes setzt sich also zusammen aus der Säuremenge, die wir durch die Titration ermittelt haben (A) und den Säuren, die, an Ammoniak gebunden, im Harn zur Ausscheidung gelangt sind. Die Gesamtacidität des Urins (GA.) ist also:

$$GA. = A + NH_3.$$

Man pflegte zur Beurteilung der Säureausscheidung im Urin den NH_3-Koeffizienten zu berechnen, d. h. man bestimmt, wieviel Prozente des Gesamtstickstoffes im Harn in Form von NH_3-Stickstoff ausgeschieden werden. Dieser Berechnung liegt folgender Gedanke zu grunde:

Normalerweise verläßt der größte Teil des mit der Nahrung aufgenommenen Stickstoffes den Organismus. Wird nun bei vermehrter Säurebildung oder vermehrter Säurezufuhr Ammoniak als Säureneutralisator beansprucht, so wird aus dem Stickstoff weniger Harnstoff und mehr Ammoniak gebildet. Der Harnstoffgehalt des Urins sinkt also, während die Ammoniakausscheidung ansteigt. Die Verwendung des Ammoniakkoeffizienten als Indicator der Stoffwechselrichtung hat allerdings gewisse Mängel. Wir werden auf diese noch zu sprechen kommen. In der letzten Zeit wurde nun der Vorschlag gemacht, nicht allein das Ammoniak,

sondern die Gesamtacidität des Harnes, also den Wert von $(A + NH_3)$ zum Stickstoffgehalt des Urins in Beziehung zu setzen (*György*). Der Bruch

$$\left(\frac{A + NH_3}{N.}\right) \cdot 100$$

stellt den Gesamtsäurekoeffizienten dar.

Unter gewissen Bedingungen kann auch die Beurteilung der Harnbefunde Schwierigkeiten bereiten. So gelangen bei gewissen pathologischen Zuständen wie im Hunger, bei Diabetes im Urin Ketonsäuren (Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure) zur Ausscheidung. Man dachte bis vor kurzem aus der Ketonurie auf eine Acidose schließen zu dürfen. Nun zeigte *Haldane,* daß bei reichlicher Alkalizufuhr ($NaHCO_3$) es auch beim Gesunden zu einer Ketonurie kommt. Ebenso tritt bei reichlicher Alkalizufuhr eine Zunahme der Blutmilchsäure und eine vermehrte Ausscheidung dieser Säure im Urin auf. Wir wollen auf diese Vorgänge hier nicht weiter eingehen. Hervorgehoben sei nur, daß die vermehrte Säurebildung und Säureausscheidung in diesen Fällen durch eine Überalkalisierung des Körpers herbeigeführt wird. Wir sehen also, daß auch die vermehrte Ausscheidung von organischen Säuren unter Umständen nicht ohneweiters für eine Acidose zu sprechen braucht.

Wir haben erwähnt, daß eine Acidose oder Alkalose vorliegen kann, ohne daß sich dies an der $[H^{\cdot}]$ des Blutes bemerkbar machen müßte. Zum Beispiel normale $[H^{\cdot}]$ im Blut bei niedriger Alkalireserve und vermehrter Säureausscheidung im Urin. Oder normale Blutreaktion, Zunahme der Alkalireserve und herabgesetzte Säureausscheidung im Harn. Man spricht in diesen Fällen von einer kompensierten Acidose bzw. Alkalose. Mit dem Worte „kompensiert" ist zum Ausdruck gebracht, daß die Regulationsvorrichtungen des Organismus noch ausgereicht haben, um Verschiebungen der $[H^{\cdot}]$ des Blutes zu verhüten. Versagen diese Regulationsvorrichtungen aus irgendeinem Grunde, so wird bei acidotischer Stoffwechsellage die $[H^{\cdot}]$ nach der sauren, bei alkalotischer nach der alkalischen Seite verschoben. Wir sprechen in diesen Fällen von einer inkompensierten Acidose bzw. Alkalose. Nachdem nun die Alkalireserve wie auch die $[H^{\cdot}]$ des Blutes normal, erniedrigt und vermehrt sein kann, so ergeben sich nach *Van Slyke* neun theoretische Möglichkeiten, die natürlich auch von praktischer Bedeutung sind.

Wir haben verschiedene Kriterien der acidotischen bzw. alkalotischen Stoffwechselrichtung bzw. der Acidose und Alkalose besprochen. Auch haben wir die Einschränkungen angeführt, die bei der Bewertung der einzelnen Befunde berücksichtigt werden müssen. Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß in der Regel keines der genannten Kriterien für sich allein ausreicht, um die Stoffwechselrichtung genügend zu charakterisieren. Es müssen also bei derartigen Untersuchungen verschiedene Faktoren gleichzeitig berücksichtigt werden. Steht uns nur das Blut zur Verfügung, so muß zumindest die $[H^{\cdot}]$ und die Alkalireserve bestimmt werden. Wesentlich exakter ist es aber, wenn zugleich auch die Aciditätsverhältnisse des Urins, also die $[H^{\cdot}]$ und die Gesamtsäureausscheidung $(A + NH_3)$, mit bestimmt werden. Die Berücksichtigung all dieser Faktoren ermöglicht aber nur eine quantitative Beurteilung des Säure-Basen-Haus-

haltes. Sie sagen nichts über die feineren Vorgänge aus. Weder aus der [H·] des Blutes, noch aus dem Verhalten der Alkalireserve oder der Gesamtsäureausscheidung im Urin können wir etwas über die Frage erfahren, welche Verschiebungen in der Ionenzusammensetzung erfolgt sind und durch welche Säuren oder Basen der Stoffwechsel eine acidotische oder alkalotische Richtung angenommen hat.

Die feineren Vorgänge bei acidotischer bzw. alkalotischer Stoffwechselrichtung lassen sich bis zu einem gewissen Grade beurteilen, wenn wir im Blut und Urin eine Analyse der sauren und basischen Bestandteile, also der Anionen und Kationen, vornehmen. Solche Untersuchungen sind in den letzten Jahren hauptsächlich von *Gamble* bei Kindern im Schulalter und von uns bei Säuglingen ausgeführt worden. Als Beispiel sei das Säure-Basen-Gleichgewicht des Blutes beim Gesunden mit Kuhmilch ernährten Säugling angeführt. Alle Werte sind in Äquivalenten ($^n/_{10}$ Kubikzentimeter) angegeben.

	p_H 7·33		
Kationen	$^n/_{10}$ *cm*³	Anionen	
$Na^·$, $K^·$, $Ca^{··}$, $Mg^{··}$		HCO_3'	22·15
		Cl'	107·87
		HPO_4''	2·16
		Protein	10·87
Summe:	180·0	Summe:	143·05

Vergleichen wir den Wert der Gesamtanionen mit dem der Kationen, so ergibt sich ein Basenüberschuß von 38·83 *cm*³. Da aber bei der annähernden Elektroneutralität des Blutes ein Basenüberschuß für sich nicht bestehen kann, so muß gefolgert werden, daß im Blute noch Säuren vorhanden sein müssen, die wir mit unserer Methodik vorläufig noch nicht erfassen können. Mit der größten Wahrscheinlichkeit muß angenommen werden, daß dieser Säurerest zum größten Teil organischen Säuren entspricht.

Bei der Betrachtung obiger Tabelle ergibt sich, daß eine Blutacidose auf zwei Wegen zu stande kommen kann. Entweder dadurch, daß der Gehalt des Blutes an sauren Bestandteilen zunimmt oder daß bei gleichbleibendem Säuregehalt die Basenkonzentration des Blutes sinkt. Letzteres würde einer relativen durch Alkalipenie bedingten Blutacidose entsprechen. Immerhin muß gleich gesagt werden, daß wir trotz reichlicher Erfahrung bisher einer durch Akalimangel herbeigeführten Acidose im Blute nicht begegnet sind.

Dieselben Methoden sind natürlich auch auf den Harn anwendbar. Als Beispiel wiederum die Analysenresultate bei einem mit Kuhmilch ernährten gesunden Säugling.

Harnmenge: 237 *cm*³ p_H 5·4

Acidität:	8 *cm*³		
Organische Säuren:	57·6 „	K:	119·7
N:	2·11 *g*	Na + Mg:	124·81
NH_3:	0·08 „	Ca:	14·19
Gesamtsäure:	8·08 *cm*³	Gesamtbasen:	258·7
NH_3-Quot.	3·81 „		

Eine restlose Aufklärung über die intermediären Vorgänge, die bei der Acidose oder Alkalose sich abspielen, ermöglichen leider auch solche Untersuchungen nicht. Immerhin gewähren sie einen tieferen Einblick in das Stoffwechselgeschehen als die alleinige Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse. Die Erforschung der Ionenverschiebungen ermöglicht es ferner, und dies sei hervorgehoben, verschiedene Acidoseformen zu charakterisieren und zu erkennen. Allerdings ist bei der Beurteilung der Analysenwerte auch hier eine gewisse Zurückhaltung geboten. Angenommen, wir würden bei einer inkompensierten Acidose eine Chlorvermehrung im Blute nachweisen. Hieraus darf auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse keineswegs der Schluß gezogen werden, daß die Acidose durch die Zunahme des Cl bedingt ist. Denn verborgen sind uns vorläufig noch die recht verwickelten Austauschvorgänge, die zwischen Blut und Gewebe sich abspielen und wir durchaus nicht zu der Annahme berechtigt sind, daß der Chlorvermehrung im Blute eine solche auch im Gewebe entspricht. Es sei an dieser Stelle nur an die *Donnan*-Gleichgewichte erinnert. Ein anderes Beispiel. Wir finden bei einer Acidose eine erhebliche Vermehrung der organischen Säuren im Urin. Dieser Befund kann unter Umständen charakteristisch für die betreffende Acidoseform sein, darf aber keinesfalls so ausgelegt werden, daß die Acidose im gegebenen Falle unbedingt durch organische Säuren bedingt ist. Wissen wir doch, daß z. B. bei peroraler Zufuhr von manchen anorganischen Säuren bzw. von Salzen, die im Körper als solche wirken ($CaCl_2$, NH_4Cl, $MgSO_4$ u. s. f.), organische Säuren im Urin vermehrt ausgeschieden werden (*Hottinger*).

Es sei an dieser Stelle noch kurz die Frage erörtert, ob der Blutbefund ein getreues Bild über die im Gewebe sich abspielenden Reaktionsverhältnisse entwirft. Mit anderen Worten spricht der Befund einer Blutacidose oder Alkalose mit Sicherheit dafür, daß auch in den Geweben dieselbe Stoffwechselrichtung vorliegt. Auch diese Frage kann leider nicht ohneweiters bejaht werden. Spritzt man z. B. Adrenalin unter die Haut und bestimmt in der Umgebung der Adrenalininjektion die Gewebsacidität, wie dies von amerikanischen Forschern ausgeführt wurde, so findet man eine lokale Gewebsacidose, während die Blutflüssigkeit eine normale [H^+] aufweist. Was im Experiment das Adrenalin herbeiführt, kann unter krankhaften Bedingungen sich in den verschiedenen Organen einstellen. Sinkt in einem Gewebsbezirk die Durchblutung, d. h. die Sauerstoffversorgung, so wird sich auch dort eine lokale Acidose einstellen, während das Blut aus der Nachbarschaft normale Aciditätsverhältnisse aufweisen kann. Ferner sei in diesem Zusammenhange die bereits erwähnte durch Alkalizufuhr herbeigeführte Ketose hervorgehoben. Daß Blut- und Gewebsreaktion nicht dieselbe Richtung aufweisen müssen, läßt sich auch im Modellversuch leicht veranschaulichen (*R. Gesell*). Zwei Pufferlösungen — ($CO_2 : NaCO_3$) — die sich voneinander nur in der Konzentration unterscheiden (die eine sei 1 : 20, die andere 3 : 60), haben natürlich dieselbe [H^+], weil die Verhältniszahlen zwischen den beiden Puffern dieselben sind. Werden nun zwei solche Pufferlösungen in Gegenwart von Phenolrot als Indicator übereinandergeschichtet, so zeigt die Grenzschicht der verdünnteren (1 : 20) Pufferlösung sich weniger alkalisch, also saurer als die der konzentrierteren. Die Säurewirkung der konzentrierteren Pufferlösung trotz der-

selben Wasserstoffionenkonzentration der beiden, beruht darauf, daß die CO_2 aus der konzentrierteren Pufferlösung schneller herausdiffundiert als das Bicarbonat. Hieraus ergibt sich, daß auch die verschiedene Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen Reaktionsverschiebungen und Diffusionspotentiale veranlassen können. Daß solche Vorgänge auch für den lebenden Organismus von Bedeutung sind, ergibt sich von selbst. Spielen doch bei diesen Diffusionsvorgänge im Stoffaustausch eine bedeutsame Rolle.

All diese Einschränkungen unterstützen nur die Forderung, bei Untersuchungen über den Säure-Basen-Haushalt nicht nur die Blutflüssigkeit, sondern auch die Aciditätsverhältnisse im Harn zu verfolgen. Letztere kann sogar unter Umständen ein richtigeres Bild über die Stoffwechselrichtung geben, als die alleinige Berücksichtigung von Blutwerten.

Wir pflegen in der Klinik Abweichungen des Säure-Basen-Haushaltes von der Norm stets nach einer Richtung hin zu charakterisieren. Man spricht von einer Acidose oder von einer Alkalose, wenn das Säure-Basen-Gleichgewicht durch Anhäufung von Säuren bzw. basischen Körpern eine Verschiebung von der normalen Mittellage erfährt. Diese, man könnte sagen, rein quantitative Betrachtung des Säure-Basen-Haushaltes erweckt leicht den Anschein, als ob zwischen Acidose und Alkalose im Organismus ein echter Antagonismus bestehen würde. In einer Hinsicht ist ein solcher Antagonismus in der Tat auch vorhanden. Wenn wir nämlich als Kriterium der Acidose und Alkalose die Verschiebung der $[H^{\cdot}]$ von der normalen Mittelage ansehen, so ist natürlich ein wahrer Antagonismus vorhanden, denn unter dieser Voraussetzung ist das gleichzeitige Bestehen von Acidose und Alkalose nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch unmöglich. Nun lehrt die experimentelle Erfahrung, wie schon ausgeführt, daß die $[H^{\cdot}]$ allein das Säure-Basen-Gleichgewicht im Organismus nicht zu definieren vermag, denn infolge der starken Pufferung kommen stärkere Verschiebungen der $[H^{\cdot}]$ nur relativ selten vor. Ebenso lehrt die Erfahrung, daß auch die Bestimmung der Pufferkonzentration allein nicht ausreicht, um das Säure-Basen-Gleichgewicht eindeutig zu bestimmen. Die Gründe hierfür haben wir bereits besprochen.

Die Definition der Begriffe Acidose und Alkalose ist schon verschiedentlich versucht worden. Ich glaube, daß es vorläufig noch immer am richtigsten sein dürfte, jede über das Normale hinausgehende Säureanhäufung im Organismus als Acidose und eine solche von Basen als Alkalose zu bezeichnen. Vom Gesichtspunkte der H-Ionenwirkung ist es dabei gleichgültig, ob vermehrte Bildung oder vermehrte Retention der Säuren oder der Basen infolge mangelhafter Ausscheidung vorliegt. Von diesem Gesichtspunkte ausgehend, ergibt aber die Analyse, daß von einem wirklichen Gegensatz zwischen Alkalose und Acidose in dem Sinne, als ob die eine die andere ausschließen müßte, eigentlich keine Rede sein kann.

Wir wissen, daß gewisse krankhafte Vorgänge den Säure-Basen-Haushalt in einer ganz bestimmten Richtung beeinflussen. Bekannt ist, daß Inanition eine Acidose veranlaßt, ferner daß die akute Wasserverarmung des Körpers, gleich-

gültig auf welchem Wege sie auch zu stande kam, ebenfalls eine Acidose nach sich zieht. Fiebertemperaturen hingegen, wenn keine anderen Komplikationen vorliegen, führen zur Alkalose und die schwersten Grade von Alkalose sehen wir auftreten bei Säureverlusten, die der Organismus durch anhaltendes Erbrechen erleidet.

Fieber, Erbrechen, Exsikkose sehen wir z. B. beim Säugling manchmal isoliert auftreten, häufiger finden wir sie aber bei ein- und demselben Kinde gleichzeitig nebeneinander bestehen. In diesem Falle aber ist es selbstverständlich, daß durch die angeführten krankhaften Vorgänge der Säure-Basen-Haushalt in antagonistischer Weise wird beeinflußt werden müssen. Wir werden auf diese Verhältnisse in den entsprechenden Kapiteln noch verschiedentlich hinweisen. Die Konkurrenz zwischen Acidose und Alkalose, wie wir die antagonistische Beeinflussung des Säure-Basen-Gleichgewichtes bezeichnen möchten, läßt sich auch im Experiment demonstrieren. So fand *Haldane,* daß bei Verfütterung von größeren Mengen Natrium bicarbonicum es zu einer Ketose kommt, und *Mac Leod* sah nach Überalkalisierung des Körpers die Anhäufung von Milchsäure im Blute. Wenn wir unter Acidose eine jede pathologische Säurevermehrung im Organismus verstehen, so zeigt der erwähnte Versuch, daß die experimentell herbeigeführte Alkalose eine vermehrte Bildung von organischen Säuren, kurz also eine Acidose zur Folge hat. Alkalose und Acidose bestehen also nebeneinander und wenn unsere Methodik nur das Vorliegen einer Alkalose anzeigt, so ist dies darauf zurückzuführen, daß bei den großen Alkalimengen, die zur Herbeiführung der Ketose verabreicht werden müssen, die Acidose quantitativ sich nicht auswirken kann.

Die Methoden, die wir zur Charakterisierung des Säure-Basen-Gleichgewichtes anwenden, geben uns nur die Resultante der oft entgegengesetzt gerichteten intermediären Stoffwechselvorgänge. Das Verhalten der [$H^{\cdot}$], des $BHCO_3$, der Gesamtsäureausscheidung im Urin u. s. w., besagt nur, daß unter bestimmten Bedingungen im Organismus quantitativ die Säure- oder die Basenwirkung vorherrscht, sie schließen aber im ersteren Fall nicht eine vermehrte Bildung von Basen (z. B. NH_3) und im letzteren eine solche von Säuren aus.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß das Vorherrschen von Acidose oder Alkalose, wie dies in der entsprechenden Verschiebung der [$H^{\cdot}$], $BHCO_3$ u. s. f. zum Ausdruck kommt, für den Ablauf vitaler Vorgänge im Organismus von großer Bedeutung ist. Immerhin ist eine solche rein quantitative Betrachtungsweise des Säure-Basen-Haushaltes meines Erachtens viel zu einseitig. Denn für das Stoffwechselgeschehen und den mit diesem aufs engste verknüpften Organfunktionen sind die intermediären Stoffwechselvorgänge, die auf den Säure-Basen-Haushalt von Einfluß sind, bedeutsamer als der Intensitätsfaktor, d. h. der Grad der Acidose oder der Alkalose. So kann es sich z. B. trotz desselben P_H- und Bicarbonatwertes um völlig verschiedene Acidoseformen handeln. Und es ist klar, daß stoffwechselphysiologisch, diagnostisch und therapeutisch es nicht gleichgültig sein wird, ob wir es mit einer Cl, PO_4, Milchsäure oder einer ketonämischen Acidose zu tun haben. Ebenso sehen wir auch bei experimenteller Alkalose trotz derselben

quantitativen Verschiebungen, verschiedene Reaktionen auftreten, je nachdem, ob die Alkalose durch Natrium bicarbonicum oder z. B. durch NaOH herbeigeführt wurde.

Säure-Basen-Haushalt beim künstlich und natürlich ernährten Säugling.

A. Keller hat die für die Stoffwechselpathologie des Säuglingsalters bedeutsame Beobachtung gemacht, daß ernährungsgestörte Säuglinge im Harne reichlich Ammoniak ausscheiden. *Vogt* fand dann, daß nicht nur das an Ernährungsstörung leidende Kind, sondern auch der gesunde mit Frauenmilch ernährte Säugling vermehrt Ammoniak im Urin ausscheidet. Fast ein Drittel des Gesamtstickstoffes ist Ammoniak-Stickstoff und der Ammoniakquotient schwankt zwischen 15—20%. Schließlich ist es *Czerny-Keller* gelungen, den Nachweis zu erbringen, daß die Höhe der Ammoniakausscheidung von der Menge des mit der Nahrung zugeführten Fettes abhängig ist. Dies veranlaßte *Czerny-Keller* zu der Annahme, den hohen Ammoniakkoeffizienten beim Brustkind mit dem Fettreichtum der Frauenmilch in Zusammenhang zu bringen. Die Schule *Czernys* hat dann nachgewiesen, daß der vermehrten Ammoniakausscheidung nicht eine gestörte Harnstoffsynthese zu grunde liegt. So blieb nur die eine Annahme übrig, für die reichliche Ammoniakausfuhr eine vermehrte Bildung von sauren Stoffwechselprodukten im Organismus verantwortlich zu machen. Einen weiteren Fortschritt auf diesem Gebiete brachten die Beobachtungen von *Steinitz*, der bei fettreicher Nahrung Alkaliverluste durch den Darm, ferner eine Abnahme der Ausscheidung von fixen Alkalien im Urin und eine Mehrausscheidung von NH_3 feststellen konnte. Aus diesen Befunden wurde nun der Schluß gezogen, daß reichliche Fettzufuhr eine Acidose herbeiführt. *Steinitz* dachte hauptsächlich an eine relative, durch die Alkaliverluste herbeigeführte Acidose, eine Ansicht, die auch von *v. Pfaundler* vertreten wurde. *v. Pfaundler* sprach von einer Alkalopenie. Es sei aber gleich betont, daß *Czerny* und seine Schüler jedoch auch die Möglichkeit erwogen, daß das Fett im Stoffwechsel möglicherweise auch auf direktem Wege, also durch Bildung von sauren Stoffwechselprodukten, eine acidotische Wirkung entfalten könne. Dies sind die Grundlagen, die zu der Annahme Anlaß gaben, daß beim gesunden Brustkind infolge des Fettreichtums der verabreichten Nahrung eine acidotische Richtung des Stoffwechsels vorliegt.

Gegen diese vor rund 30 Jahren veröffentlichten Beobachtungen sind nun in den letzten Jahren manche Einwände erhoben worden. Zunächst ist von amerikanischen Autoren (*Marriott, Howland*) *Steinitz* vorgeworfen worden, daß er bei seinen Stuhlanalysen das Magnesium nicht berücksichtigt habe und ferner die Säureanionen nicht mitbestimmt hat. Denn es ist klar, daß wenn mit den Alkaliverlusten zugleich auch Säure verlorengeht — natürlich in entsprechenden Mengen —, daß von einer relativen Acidose dann eigentlich nicht mehr die Rede sein kann. Weiter wurde eingewandt, daß von der *Czerny*schen Schule nur der Ammoniakkoeffizient als Kriterium der Acidose herangezogen wurde. Dieser Einwand ist insofern berechtigt, als der Ammoniakkoeffizient über die Säureausscheidung nur dann etwas aussagt, wenn keine groben Schwankungen im Stickstoffgehalt des Urins bestehen. Denn es ist selbstverständlich, daß bei Ab-

nahme der Stickstoffausscheidung z. B. um 50% und gleichbleibender Ammoniakausfuhr der Quotient sich wird verdoppeln müssen. Die absoluten Mengen des Harnammoniaks sind also für die Beurteilung der Acidose wichtiger als die relative Ammoniakausscheidung. Schließlich, und dies haben wir bereits betont, gibt es auch sichere acidotische Zustände ohne Ammoniakvermehrung im Urin.

Die erste Frage, die wir also zu beantworten haben, ist die, ob das Nahrungsfett eine Acidose herbeiführt oder nicht.

Trotz der erwähnten Einwände muß zunächst daran festgehalten werden, daß reichliche Zufuhr von Fett mit der Nahrung zu Basenverlusten durch den Darm führt. Daran ändert auch nichts die Tatsache, daß *Steinitz* bei seinen Analysen das Magnesium nicht mitberücksichtigt hat. Der Gehalt des Stuhles an Magnesium ist normalerweise, verglichen mit den anderen Kationen, nämlich so gering, daß die Magnesiumausscheidung im Stuhl die Basenbilanz nach der negativen Seite hin jedenfalls nicht entscheidend beeinflussen kann. Ferner zeigen die Versuche von *Steinitz* nicht nur die Zunahme des Ammoniakquotienten bei Sahnezufuhr, sondern de facto eine erhebliche Mehrausscheidung an NH_3. So scheidet das Kind (Fall 2) in der Sahneperiode 676 *mg* NH_3 — N aus, während bei Magermilch 420 *mg* ausgeschieden wurde. Die Mehrausscheidung in der Fettperiode an NH_3 — N beträgt somit rund 60%. In den letzten Jahren hat dann *Stenström* diese Frage von neuem und mit einer umfassenderen Methodik untersucht. Er bestimmte außer der Ammoniakausscheidung auch die titrierbare Acidität des Harnes nach *Michaelis* und die Carbonatzahl (C) im Blutplasma nach der Methode von *Rohonyi*. Diese Untersuchungen, die an vier dystrophischen Kindern ausgeführt wurden, zeigen bei kritischer Betrachtung der Tabellen *Stenströms* folgendes:

Fettanreicherung der Milchmischung veranlaßt eine vermehrte NH_3-Ausscheidung im Urin; abweichend verhielt sich Fall 10. Hier blieb die Ammoniakausscheidung unverändert, während sie in einem weiteren Falle erheblich erniedrigt gefunden wurde.

Die titrierbare Acidität ergab in 3 Fällen bei Fettanreicherung der Nahrung keine Änderung, in einem Falle nahm sie zu, in einem weiteren hingegen ab.

Die „C" des Blutplasmas zeigt in 4 von 5 Fällen bei Sahnezufuhr eine Erniedrigung.

Diese Untersuchungen sind natürlich bei der geringen Zahl der Beobachtungen und der Verschiedenheit der Ergebnisse nur schwer zu verwerten. Will man dies aber tun, so können die Befunde von *Stenström* als eine Bestätigung der Arbeiten der Breslauer Schule angesehen werden. Denn auch diese sprechen dafür, daß fettreiche Nahrung den Stoffwechsel im acidotischen Sinne zu beeinflussen vermag. Daß dies nicht bei einem jeden Kinde nachweisbar ist, haben bereits *Czerny-Keller* betont, die trotz vermehrter Fettzufuhr in manchen Fällen die Zunahme des Harnammoniaks vermißten.

Fassen wir also kurz zusammen, was wir über den Einfluß des Nahrungsfettes auf den Säure-Basen-Haushalt wissen, so ergibt sich: Im Blut ein Sinken der Carbonatzahl, im Urin Zunahme des NH_3 (nicht in allen Fällen) und im Stuhl vermehrte Ausscheidung von Alkali.

Eine ganz andere Frage ist nun die, wie die Stoffwechselrichtung bei Ernährung mit Frauenmilch beeinflußt wird.

Daß beim Brustkind der Ammoniakkoeffizient erhöht ist, beweist noch nicht, daß eine Acidose vorliegt. Es darf eben nicht vergessen werden, daß die geringere Stickstoffzufuhr mit der Frauenmilch und die hierdurch bedingte geringere Stickstoffausscheidung im Urin einen hohen Ammoniakkoeffizienten vortäuschen kann. Die neueren Untersuchungen ergaben nun, daß das Brustkind, auf das Körpergewicht bezogen, nicht mehr Ammoniak ausscheidet als das künstlich ernährte Kind (*Hottinger*) und *Stenström* fand, bei Kuhmilch die absolute Menge des im Harn ausgeschiedenen Ammoniaks im Vergleich zum Brustkind sogar vermehrt. Die titrierbare Acidität des Harnes und die „C" im Blutplasma verhielten sich folgendermaßen:

	Urin		
	NH_3 n/10 cm	Titrierbare Acidität	C im Plasma
Bei Frauenmilch	45·2	9·3	1·59
	(22·4–69·1)	(4·0–13·9)	(1·3–1·78)
Bei Kuhmilch	80·7	50·0	1·39
	(39·9–142·7)	(10·5–72·4)	(1·32–1·48)

Des weiteren verfolgte *Stenström* bei 6 Säuglingen, die mit Frauenmilch ernährt wurden, das Säure-Basen-Gleichgewicht in der Weise, daß er dem Kinde im Vorversuch gewöhnliche, im Hauptversuch abgerahmte Frauenmilch verabreichte, der isodyname Mengen Rohrzucker zugesetzt wurden.

		Gesamt N	NH_3	NH_3-Koeff.	Titrierbare Acidität	p_H	C	Nahrung
1.	Oktober 6.–9.	375,7	36·29	9·7	4·0	6·9	1·45	Frauenmilch 700 *g*
	10.–12.	255·3	30·07	12·8	5·4	6·8	1·48	Frauenmilch, abgerahmt + 49 *g* Rohrzucker
2.	November 24.–27.	277·8	46·31	16·7	9·5	6·6	1·78	Frauenmilch 600 *g*
	28.–30.	234·9	43·72	18·6	9·5	6·6	1·66	Frauenmilch, abgerahmt + 42 *g* Rohrzucker
3.	Oktober 25.–27.	328·9	61·26	18·6	13·9	7·0	1·78	Frauenmilch 700 *g*
	28.–31.	301·7	67·46	22·4	14·5	6·8	1·90	Frauenmilch, abgerahmt + 49 *g* Rohrzucker
4.	November 9.–11.,17.–18.	361·6	32·19	8·9	4·5	7·3	1·65	Frauenmilch 700 *g*
	6.–8.	375·6	35·66	9·4	5·7	7·4	1·68	Frauenmilch, abgerahmt + 49 *g* Rohrzucker
5.	November 15.–18.	268·3	22·42	8·4	9·9	6·4	1·54	Frauenmilch 600 *g*
	19.–22.	224·3	25·42	11·3	12·1	5·9	1·60	Frauenmilch, abgerahmt + 42 *g* Rohrzucker
6.	November 24.–27.	455·9	69·09	15·2	12·45	6·7	1·30	Frauenmilch 800 *g*
	28.XI.–1.XII.	395·7	99·23	25·1	13·44	6·7	1·64	Frauenmilch, abgerahmt + 42 *g* Rohrzucker

Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen:

1. Daß abgerahmte Milch, die mit isodynamen Mengen Rohrzuckers versetzt ist, die Ammoniakausscheidung im Urin nicht beeinflußt (Ausnahme, Fall 6),

2. die mäßige Erhöhung des Ammoniakquotienten in der fettarmen Periode ist durch die herabgesetzte Stickstoffausscheidung im Urin bedingt,

3. die [H·] des Urins ist in beiden Perioden im wesentlichen dieselbe,

4. die titrierbare Acidität des Harnes zeigt kein gleichmäßiges Verhalten; sie ist in 2 Fällen unverändert, in den anderen ist sie in der fettarmen Periode leicht vermehrt,

5. die „C" zeigt solche Schwankungen, daß Schlüsse aus dem Verhalten der Carbonatzahl nicht gezogen werden können.

Aus diesen allerdings recht wenigen Beobachtungen ergibt sich also, daß das mit der Nahrung zugeführte Fett, wenn es innerhalb physiologischer Mengen verabreicht wird, die Ammoniakausscheidung im Urin nicht merklich beeinflußt.

Neuerdings haben *György, Kappes* und *Kruse* beim Brust- und Flaschenkind im Blute die [H·] (colorimetrische Methode) wie auch die Alkalireserve bestimmt. Sie fanden für die [H·] annähernd dieselben Werte, während die Alkalireserve beim Flaschenkind niedriger als beim Brustkinde liegt. (p_H im Mittel 7·43, Plasma CO_2, beim Brustkinde 53·2, beim Flaschenkinde 44·3 Volumprozent.)

Schließlich wäre noch zu erwähnen, daß das Flaschenkind im Harn mehr organische Säuren ausscheidet als das Brustkind (*Hottinger, Brock, Landsberger*). Nach *Hottinger* beträgt die Ausscheidung der organischen Säuren beim Brustkind pro Kilogramm Körpergewicht 10·8 cm^3, während das mit Kuhmilch ernährte 13·8 cm^3 $^n/_{10}$ organische Säuren ausscheidet.

Der Säure-Basen-Haushalt erfährt auch durch die Vorgänge im Magen-Darm-Kanal eine Beeinflussung. Bekanntlich reagiert der Stuhl des mit Kuhmilch ernährten Kindes alkalisch, während das Brustkind saure Stühle entleert. Bemerkenswert ist bei beiden Ernährungsarten das gegensätzliche Verhalten hinsichtlich der Stuhl- und Harnreaktion. Bei mit Kuhmilch ernährten Säuglingen alkalischer Stuhl und saurer Urin, beim Brustkind saurer Stuhl und alkalischer Harn (*Yllpö*). Bei Übergang von Frauenmilch auf Kuhmilch lassen sich diese Verschiebungen bei ein und demselben Kinde herbeiführen.

Landsberger verfolgte nun die Frage, ob die chemischen Vorgänge, die im Dickdarm sich abspielen, auf die Ammoniakbildung einen Einfluß haben. Er fand, daß wenn die Säurebildung im Dickdarm zunimmt, im Harn vermehrt Ammoniak ausgeschieden wird, in manchen Fällen geht dabei sowohl die [H·] wie auch die titrierbare Acidität des Urins in die Höhe. Wurden die Gärungssäuren durch ein Gemisch von Bolus und Tierkohle im Darm gebunden, dann nahm die Ammoniakausscheidung im Urin ab. *Freudenberg* gibt hierzu folgende Erklärung: Bei Säurebildung im Dickdarm, wie dies der Fall bei Ernährung mit Frauenmilch ist, wird ein Teil der Gärungssäuren vom Dickdarm rückresorbiert und im Stoffwechsel verbrannt. Die Kohlensäure, die hierbei entsteht, wird durch die Atmung entfernt, während das infolge der

Säurewirkung vorwiegend in der Leber gebildete Plus an Ammoniak im Urin zur Ausscheidung gelangt. Die titrierbare Acidität des Harnes steigt nicht an, weil die schwachdissoziierten Fettsäuren vom Darm aus als Alkalisalze resorbiert werden. Es wird also zugleich mit der Säure auch Alkali rückresorbiert, das zum großen Teil durch die Nieren den Organismus verläßt. Bei mit Kuhmilch ernährten gesunden Kindern herrscht im Dickdarm vorwiegend Fäulnis. Der Stuhl enthält Fettseifen und tertiäres Ca-Mg-Phosphat. Die Rückresorption von Basen ist stark gehemmt und soweit sie erfolgt, so sind diese an Säuren gebunden, die im Organismus nicht verbrennbar sind. Es kann also kein Alkali eingespart werden. Dieser Erklärungsversuch postuliert also beim Brustkind eine vermehrte Ammoniakausscheidung im Urin. Die erwähnten Untersuchungen von *Stenström* und *Hottinger* sprechen aber dagegen. Die niedrige Titrationsacidität des Harns beim gesunden Brustkind erklärt sich am einfachsten durch eine relativ geringfügige Säureausscheidung durch die Nieren. Denn wie *Moll* zeigte, ist der Harn des gesunden Brustkindes äußerst phosphatarm, mithin schlecht gepuffert, und da die Reaktion des Urins fast neutral ist, so kann dies, wie gesagt, nur durch eine geringe Säureausscheidung erklärt werden.

Fassen wir das bisher Gesagte kurz zusammen, so ergibt sich:

	Brustkind	Flaschenkind	
[H·]	In derselben Höhe		Blut
Plasma „C“	höher	niedriger	
Plasma CO_2	höher	niedriger	
[H·]	herabgesetzt	vermehrt	Urin
Titrierbare Acidität	erniedrigt	vermehrt	
Gesamt-NH_3	erniedrigt	vermehrt	
Organische Säuren	erniedrigt	vermehrt	

Diese Beobachtungen — deren Zahl allerdings eine noch recht geringe ist — weisen also darauf hin, daß der Stoffwechsel des gesunden Brustkindes verglichen mit dem des gesunden Flaschenkindes eher eine alkalotische Richtung aufweist. Eine Acidosebereitschaft liegt also bei mit Kuhmilch ernährten Säuglingen vor. In diesem Sinne spricht auch der Befund, daß beim Brustkind der Grundwasserstoffexponent, d. h. der p_H des CO_2-freien Blutes im Hunger weniger sinkt als beim Flaschenkind (*Yllpö*).

Säure-Basen-Gleichgewicht beim Neugeborenen.

Wir erwähnten, daß beim gesunden Brustkind der Stoffwechsel im Vergleich zum mit Kuhmilch ernährten eine alkalotische Richtung aufweist. Anders liegen die Verhältnisse bei Kindern in den ersten Lebenswochen, also in der Neugeborenenperiode. Eingehende Untersuchungen hierüber hat *Yllpö* ausgeführt. Er bestimmte die [H·] im Blute, Urin und Faeces, ferner die Sauerstoffdissozia-

tionskurve und die CO_2-Regulationsbreite des Blutes. *Yllpö* fand, daß der Harn des neugeborenen Kindes eine höhere Acidität aufweist als der des älteren Säuglings. Bei einer 24 Tage alten Frühgeburt betrug der p_H des Harns 5·5, im Alter von $3^1/_4$—$3^3/_4$ Monaten p_H 7·2. Bei einer anderen Frühgeburt, die bis zum 6. Lebensmonat beobachtet werden konnte, zeigte die Harnacidität folgendes Verhalten:

Im 1. Lebensmonat	p_H 5·4	Im 4. Lebensmonat	p_H 6·4
„ 2. „	„ 5·5	„ 5. „	„ 7·1
„ 3. „	„ 5·6	„ 6. „	„ 7·2

Mit zunehmendem Alter sinkt also beim Säugling die Harnacidität. Bei zur Zeit geborenen Säuglingen liegt dasselbe Verhalten vor, nur erfolgt bei diesen die Abnahme der Urinacidität in einer kürzeren Zeit, als dies bei den Frühgeburten der Fall ist.

Die CO_2-Regulationsbreite des Blutes ist beim neugeborenen Kinde geringer als beim älteren Säugling und die Sauerstoffdissoziationskurve zeigt in der Neugeborenenperiode den niedrigsten Verlauf. Normaler Kurvenverlauf kommt in der Regel erst im Alter von zwei Monaten vor. Diese Beobachtungen *Yllpös* sprechen also dafür, daß in der Neugeborenenzeit, gleichgültig ob es sich um ausgetragene Kinder oder um Frühgeburten handelt, der Stoffwechsel eine acidotische Richtung aufweist. Dies ist bemerkenswert, weil bei Frauenmilchnahrung nach den erwähnten neueren Untersuchungen eher eine alkalotische Tendenz des Stoffwechsels wahrscheinlich gemacht wurde. Man könnte vielleicht daran denken, die Ernährung mit Colostrum mit der Acidosebereitschaft des neugeborenen Kindes in Zusammenhang zu bringen. Wenn man aber bedenkt, daß in der Neugeborenenzeit der Stoffwechsel auch bei Ernährung mit Frauenmilch eine acidotische Richtung aufweist und ferner, daß die Acidose bei der Geburt nur eben nachweisbar ist, und erst nach einigen Tagen, wenn kein Meconium mehr ausgeschieden wird, deutlich in Erscheinung tritt (*Landsberger*), so kann der Nahrungsfaktor als die Acidose auslösendes Moment nur schwerlich in Betracht kommen. *Yllpö* glaubt, daß die Polyglobulie — das Hämoglobin ist nämlich eine Säure — die Acidosebereitschaft des neugeborenen Kindes verursacht. Wir halten auch dies für unwahrscheinlich, weil die Zahl der Erythrocyten in vielen Fällen bereits normale Werte aufweisen kann, während die erwähnten Kriterien der Acidose noch bestehen können. Schließlich sei noch erwähnt, daß bei neugeborenen Kindern 50 Stunden nach der Geburt der Harn eine deutlich positive Acetonreaktion gibt und daß nach 72 Stunden Aceton schon reichlich im Urin auftritt. *Schick* und *Wagner*, von denen diese Beobachtungen stammen, schließen aus diesen Befunden, daß die Kohlenhydratreserven, die das Kind mit auf die Welt bringt, bei ungenügender Nahrungszufuhr schon nach 3 Tagen aufgebraucht sind. Die Ketonurie der Kinder kann nach den Erfahrungen von *Schick* und *Wagner* durch geringe Mengen Zuckers beseitigt werden, während Zufuhr von Eiweiß und Fett auf die Ketose ohne Einfluß sind. Die vermehrte Bildung der Ketokörper beim neugeborenen Kind ist also ein Zeichen von Kohlenhydrathunger.

Das Säure-Basen-Gleichgewicht unter pathologischen Bedingungen.

Akut fieberhafte Erkrankungen.

Akut fieberhafte Infekte kommen im Kindesalter außerordentlich häufig vor. Wir sehen sie entweder als selbständige Erkrankungen oder als Komplikation bei anderen sonst nicht fieberhaften Krankheiten auftreten. Daß durch das Fieber die Stoffwechselvorgänge wesentlich beeinflußt werden, ist bekannt. Daß auch im Säure-Basen-Gleichgewicht bei fieberhaften Temperaturen Verschiebungen eintreten werden, ist zu erwarten. Dies sind die Gründe, die uns dazu veranlassen, zunächst den Einfluß akut fieberhafter Infekte auf den Säure-Basen-Haushalt zu besprechen.

Untersuchungen über die Stoffwechselrichtung bei akut fieberhaften Zuständen liegen bereits in größerer Zahl vor. Die Ergebnisse dieser Versuche sind nicht eindeutig. Dies ist verständlich, weil je nach dem Stande der Kenntnisse über die Acidoselehre und der methodischen Möglichkeiten, die Untersuchungsresultate verschieden gedeutet werden.

Schon in der älteren Literatur finden wir wiederholt die These ausgesprochen, daß Fiebertemperaturen mit einer Acidose einhergehen. Man kam zu dieser Ansicht, als man fand, daß bei gesteigerter Körpertemperatur die titrierbare Alkalinität des Blutes herabgesetzt ist und andere Forscher den fast gleichbedeutenden Befund, die Abnahme des Kohlensäuregehaltes im Blute erhoben (*Pflüger, Senator, Geppert, Minkowsky, Fr. Kraus* u. a.). Gegen die Richtigkeit der Beobachtungen ist kein Einwand zu machen, die Deutung der Befunde ist aber nach unseren jetzigen Kenntnissen nicht ohneweiters zulässig. Wir wissen nämlich, in erster Linie durch die Beobachtungen *van Slykes,* daß die Abnahme der Alkalireserve eine Acidose zwar anzeigen kann, für diese aber nicht unbedingt beweisend ist. Es sei nur an die Atmungstetanie erinnert, bei welcher trotz erheblicher Herabsetzung der Alaklireserve des Blutes, eine Alkalose besteht.

Eine Stütze schien die These, daß bei gesteigerter Körpertemperatur eine Acidose vorliegt, durch die Beobachtung erhalten zu haben, daß bei fiebernden Patienten im Urin oft Ketonkörper nachzuweisen sind. Schon 1889 hat *Schrack*[1] berichtet, daß bei an akut fieberhaften Infekten leidenden Kindern der Urin wie auch die Ausatmungsluft oft Aceton enthält. *Holt*[1] sah bei Pneumonien in 70% der Fälle Acetonurie, ebenso häufig fand sie *L. F. Meyer* bei Diphtherie und Scharlach. *L. F. Meyer,* der über diesen Gegenstand eingehende Untersuchungen ausgeführt hat, fand, daß für die Ketonurie weder die Höhe der Temperatur noch die Schwere der Erkrankung von ausschlaggebender Bedeutung ist und glaubte, daß die Ausscheidung der Ketokörper im Fieber. durch die mangelhafte Nahrungsaufnahme, also durch Inanition bedingt ist Allerdings lehnen *Veeder* und *Johnston,* die die Befunde *L. F. Meyers* sonst bestätigen, die Inanition als Ursache der Ketonurie bei Kindern mit akut fieberhaften Infekten ab. Nach *F. v. Müller* tritt die febrile Acetonurie bei Kindern viel stärker hervor als bei Erwachsenen. Schon bei kurzdauernden fieberhaften Erkrankungen ist bei Kindern der Acetongeruch der Ausatmungsluft zu erkennen.

[1] Zit. nach *L. F. Meyer.*

„Diese Neigung zur Acidose muß eine besondere Eigentümlichkeit des Kindes sein.“ Auch diese Beobachtungen sind richtig, nur darf Ketose und Acidose nicht identifiziert werden. *Haldane* zeigt nämlich, daß nach Zufuhr von reichlichen Mengen Natriumbicarbonicum sowohl beim Menschen wie beim Tier eine Ketonurie auftritt. *Booher* und *Killian* sahen bei alkalotischen Zuständen (heftiges Erbrechen, Alkalitherapie) Ketonurie. *Porges* und *Lipschütz* fanden bei Erwachsenen nach Bicarbonatzufuhr die Hungerketonurie beschleunigt in Erscheinung treten, ein Befund, der beim Säugling von *Beumer* und *Soecknick* bestätigt wurde. Die Steigerung der Ketonurie nach Bicarbonatzufuhr wurde bereits von *Magnus Levy* bei Diabetikern beobachtet. Wir fanden, daß Bicarbonatzufuhr beim hungernden Säugling die Ketose verstärkt und die Insulinwirkung abschwächt bzw. aufhebt. Wir sehen also, daß die Ketose an und für sich über die Stoffwechselrichtung nichts zu besagen braucht. Sie ist nur, wie wir stets betont haben, ein Zeichen gestörter Kohlenhydratverwertung im Organismus.

In neuerer Zeit sind es vorwiegend amerikanische Forscher gewesen, die mit moderner Methodik dieses Problem bearbeitet haben. *Haachen, Isaacs* und *Köhler* haben zwar die erniedrigte CO_2-Spannung im Blute bei akut fieberhaften Erkrankungen bestätigt, erblicken darin aber im Gegensatz zu den früheren Forschern nicht ein Zeichen der Acidose, sondern bringen sie mit der febrilen Hyperpnoë in Zusammenhang. Hierfür spricht nach *Köhler* die Beobachtung, daß trotz der herabgesetzten CO_2-Werte der p_H des Blutes normal oder nach der alkalischen Seite verschoben ist. Ähnliche Beobachtungen machten *Bazett* und *Haldane* bei Temperatursteigerungen, die durch heiße Bäder herbeigeführt wurden[1]. *Binger, Hastings, Neill* und *Morgan* untersuchten das Blut von 30 an Pneumonie erkrankten Erwachsenen. Sie bestimmten [H·] und CO_2 des Blutes direkt und fanden die Alkalireserve in der Regel innerhalb der normalen Grenzen, die p_H-Werte hingegen meist etwas nach der alkalischen Seite verschoben. *Myers* und *Booher* berichten sogar über eine inkompensierte Alkalose bei akut fieberhaften Infekten. Untersuchungen bei lobären Pneumonien haben *Peters, Bulger, Eisenmann* und *Lee* ausgeführt. In den 6 untersuchten Fällen fanden sie HCO_3' normal und die Blutchloride herabgesetzt. Bei einem Patienten waren auch die Gesamtbasen erniedrigt. In der pädiatrischen Literatur sind Untersuchungen in dieser Richtung von *Krasemann* in den letzten Jahren veröffentlicht worden. Er fand im Beginne der akut fieberhaften Erkrankung ein Ansteigen der Alkalinität des Blutes. Gegen die Versuche *Krasemanns* kann jedenfalls eingewandt werden, daß er mit der nicht ganz einwandfreien Methode *Rohonyis* gearbeitet hat. Später ist dann auch *György* für die These, daß im Fieber eine Alkalose besteht, eingetreten. Er verfolgte zunächst die Säureausscheidung im Urin beim Kochsalzfieber und fand mit dem Temperaturanstieg eine deutliche Abnahme der Säureausscheidung. In anderen Versuchen wurde die Temperatursteigerung durch Schutzpockenimpfung, wiederum in anderen durch Injektion von Typhusvaccine erzeugt.

[1] Die Fieberalkalose im Tierversuch wurde bereits 1895 von *F. v. Fodor* beschrieben.

Hier liegen die Verhältnisse insofern anders als beim Kochsalzfieber, weil der Harn im infektiösen Fieber sauer bleibt oder sogar sauer wird und nur die Abnahme der Gesamtsäurekoeffizienten für die herabgesetzte Säurebildung spricht. Das Saurerwerden des Harns im infektiösen Fieber wird als Konzentrierungseffekt angesehen. In letzter Zeit haben dann *György, Kappes* und *Kruse* bei fieberhaften Zuständen die Blutkohlensäure und die [H·] des Blutes direkt bestimmt. Sie fanden im Mittel im

fieberfreien Stadium: p_H des Blutes bei $38^0 = 7{\cdot}39$, Plasma CO_2 46·3 Vol.-%
im Fieber: „ „ „ „ $38^0 = 7{\cdot}48$, „ „ 40·1 „

Die Autoren bestätigen also die These, daß im Fieber der Stoffwechsel eine alkalotische Richtung annimmt, wenn sie auch gewisse Ausnahmen zulassen, z. B. die Unterdrückung der Fieberalkalose durch Anhäufung von Ketosäuren infolge mangelhafter Nahrungsaufnahme oder primärem Versagen der Kohlenhydratvorräte des Organismus im Fieber.

Während also in der neueren Literatur die meisten Forscher bei akut fieberhaften Zuständen in der Regel eine alkalotische Richtung des Stoffwechsels annehmen, verteidigte unlängst *O. Beck* wieder die alte Lehre, daß nämlich im Fieber eine Acidose vorliegt. *Beck* verfolgte die Ammoniakausscheidung im Urin beim Vaccinationsfieber und ferner bei Kindern, die an Masern und Varicellen litten. Er fand im hochfieberhaften Stadium wie auch in der Rekonvaleszenz die relative und absolute NH_3-Ausscheidung vermehrt, bestätigt somit die an Erwachsenen gewonnenen Erfahrungen von *Koeppe, Hallervoorden* und *Krehl*[1]. Ferner verfolgte *Beck* die Säureausscheidung im Urin in der Weise, daß er den Harn, nach dem Vorschlage von *Henderson,* mit Alkali bis zur Blutreaktion (p_H 7·4) titrierte. Er fand auf der Höhe des Fiebers einen starken Anstieg der Titrationswerte wie auch eine Zunahme der [H·] des Urins. Leider zeigen aber die Titrationsbefunde so erhebliche Tagesschwankungen in seinen Versuchen, daß die Deutung der Ergebnisse nicht recht möglich ist.

Berechnet man die Mittelwerte in den einzelnen Perioden, so sind eigentlich noch kaum Differenzen feststellbar. In den 2 Fällen, die nach *Beck* die geschilderten Stoffwechselvorgänge am deutlichsten zeigen (Fälle I und V), ergeben die Mittelwerte der einzelnen Perioden folgendes:

	Kein Fieber	Harnacidität (nach *Henderson*) Fieber
Fall I	143·7	158·2 Impffieber
Fall V	138·6	129·0 in der zweiten Fieberperiode durch Masern: 116·0

Daß die Zahlen die Schlußfolgerungen, die *Beck* gezogen hat, nicht zulassen, ergibt sich von selbst.

Auch die Beurteilung der Zunahme der [H·] im Urin im Fieber macht Schwierigkeiten, weil Angaben über die Harnvolumina fehlen. Es wäre nämlich möglich, daß die Zunahme der [H·] im Fieber ein Konzentrationseffekt ist. Im Gegensatz zu den Beobachtungen *Becks* stehen die Befunde *Hottingers,* der bei

[1] Zit. nach *O. Beck,* Jahrb. f. Einw. 1926, CXIII, 198.

akut fieberhaften Zuständen trotz vermehrter Ausscheidung von organischen Säuren, die NH_3-Ausscheidung unverändert niedrig fand. Daß bei akut fieberhaften Zuständen der Stoffwechsel eine acidotische Richtung aufweist, wird also durch die Untersuchungen *Becks* nicht erhärtet.

Wir haben mit *W. Bayer* und *S. Karelitz* bei an akut fieberhaften Infekten leidenden Säuglingen die Blutflüssigkeit untersucht und glauben, daß die von uns gewählte Versuchsanordnung den heutigen methodischen Anforderungen Genüge leistet. Wir bestimmten die [H'] des Blutes elektrometrisch, ferner die Anionen und Kationen im Blut und haben diese Werte, in $^n/_{10}$ cm^3 umgerechnet, miteinander verglichen.

	H. Z., 8 Monate Broncho-pneumon. T. = 39°	H R., 10 Monate Broncho-pneumon. T. = 37,6°	E. Sch., 3 Monate Phleg-mone T. = 38,3°	W. H., 5 Wochen Broncho-pneumon. T. = 38°	G. H., 10 Monate Broncho-pneumon. T. = 39,5°	E. S., 6 Monate Broncho-pneumon. T. = 37,8°	H. F., 10 Monate Broncho-pneumon. T. = 39°
p_H bei 38°	7·25	7·31	7·39	7·34	7·34	7·32	7· 4
HCO_3'	21·77	23·45	24·28	26·38	21·77	23·45	20·09
Cl'	116·55	113·7	101·8	93·80	108·0	108·0	111·4
HPO_4''	1·89	1·514	–	2·47	2·08	1·755	1·885
Protein	11·54	12·39	10·79	10·79	14·15	11·86	12·39
Gesamtbasen	180·0	190·0	165·0	163·5	175·0	155·0	182·0
Gesamtsäure	151·75	151·05	136·87	133·44	146·0	144·06	145·76
Säurerest	28·25	38·95	28·13	29,56	62·58	10·94	36·24

	H G., 6 Monate Broncho-pneumon. T. = 40°	A. H. 6 Monate Pneumo-kokken Meningitis T. = 40°	P G., 11 Monate Broncho-pneumon. T. = 38,6°	T. P. 6½ Monate Lob. Pneumon. T. = 39,2	G. H., 7 Monate Broncho-pneumon. T. = 39°	K. H., 8 Monate Cat. Inf. T. = 39,2°	A. J. 6 Monate Broncho-pneumon T. = 38,6°
P_H bei 38°	7·35	7·40	7·34	7·33	7·30	7·26	7·29
HCO_3'	18·01	19·26	19·26	22·19	20·09	21·77	24·7
Cl'	98·06	102·3	106·8	106·88	108·0	108·02	101·04
HPO_4''	1·625	2·15	1·709	1·3	1·235	2·37	2·08
Protein	10·79	10·80	13·27	10·97	12·13	12·09	10·44
Gesamtbasen	168·0	157·0	175·0	150·5	160·0	185·0	160·0
Gesamtsäure	128·48	134·51	141·03	141·34	141·45	144·25	138·26
Säurerest	39·52	22·49	33·97	9·16	18·55	40·75	21·74

Zunächst fällt auf, daß bei an akut fieberhaften Infekten leidenden Kindern die Gesamtbasenkonzentration des Blutes meist niedriger liegt als bei den gesunden Säuglingen. Die Werte verteilen sich folgendermaßen:

	$^n/_{10}$ cm^3 Basen				
	150–160	160–170	170–180	180–190	190–200
Gesunde Säuglinge	1	2	3	5	2
Fiebernde „	3	5	3	3	–

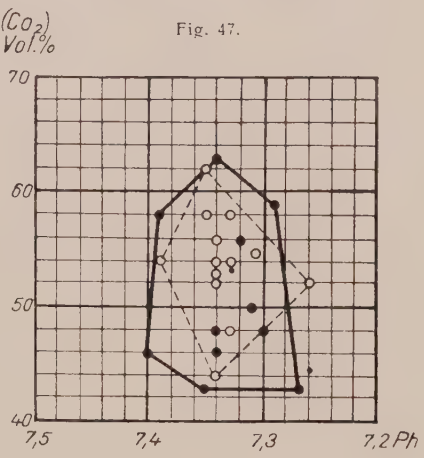
HCO_3', HPO_4'', Cl' zeigen gegenüber dem gesunden Säugling keine nennenswerte Abweichung. Der Proteingehalt des Blutserums ist leicht vermehrt. Die p_H-Werte bewegen sich, von einem Falle abgesehen, innerhalb der normalen Grenzen.

Von verschiedenen Seiten wurde die Abnahme der Alkalireserve im Fieber beobachtet. Man hat dies auf die Fieberpolypnoë wie auch darauf zurückgeführt, daß bei gesteigerter Körpertemperatur die CO_2-Kapazität des Blutes abnimmt. Wir haben diesen Befund in den von uns beobachteten Fällen nicht bestätigen können.

Wenn wir in einem Koordinatensystem die Grenzwerte für CO_2 und p_H aufzeichnen, so ist deutlich zu sehen, daß die Werte von den an akut fieberhaften Infekten leidenden Kindern in das Streuungsgebiet der bei Gesunden ermittelten hineinfallen.

Nach diesen Beobachtungen würde also die fieberhaft gesteigerte Körpertemperatur das Säure-Basen-Gleichgewicht des Blutes unberührt lassen.

Fig. 47.



Mittelwerte.

	p_H bei 38°	HCO_3'	Cl'	HPO_4''	Protein	Basen	Säurerest
Gesunde Kinder	7·33	22·15	107·89	2·158	10·87	180·1	36·83
Kinder mit fieberhaften Infekten	7·325	21·88	106·02	1·851	11·71	167·5	26·04

Ein anderes Bild erhalten wir bei der wiederholten Untersuchung ein und desselben Kindes. In 6 Fällen ist es uns möglich gewesen, die Untersuchungen in der fieberlosen Rekonvaleszenz zu wiederholen.

	E. S.		G. H.		W. H.	
	Fieber	fieberfrei	Fieber	fieberfrei	Fieber	fieberfrei
p_H bei 38°	7·32	7·34	7·34	7·34	7·34	7·29
HCO_3'	23·45	18·43	21·77	21·77	26·38	18·43
Cl'	108·0	115·0	108·0	105·0	93·8	104·9
HPO_4''	1·755	2·08	2·08	2·30	2·47	2·21
Protein	11·86	12·69	14·15	14·15	10·79	10·36
Gesamtbasen	155·0	160·0	175·0	205·0	143·5	175·0
Säurerest	10·94	11·67	29·00	61·58	9·65	39·1

	F. Sch.		H. R.		H. F.	
	Fieber	fieberfrei	Fieber	fieberfrei	Fieber[1]	fieberfrei
p_H bei 38°	7·39	7·21	7·31	—	7·25	7·34
HCO_3'	24·28	—	23·45	19·26	21·77	23·45
Cl'	101·8	—	113·7	110·9	165·55	110·87
HPO_4''	—	—	1·514	1·365	1·89	1·95
Protein	10·79	—	12·39	11·50	11·54	10·44
Gesamtbasen	165·0	—	190·0	190·0	180·0	190·0
Säurerest	28·13	—	38·95	46·98	28·25	43·29

[1] Schreicyanose

Betrachten wir die Ergebnisse dieser Untersuchungen, so ergibt sich, daß im akut fieberhaften Zustand die Gesamtbasenkonzentration des Blutserums tatsächlich oft erniedrigt ist und nach Abklingen des fieberhaften Prozesses wieder ansteigt. Ferner sehen wir, daß die [H·] des Blutes in der fieberfreien Periode entweder unverändert bleibt oder leicht nach der sauren Seite verschoben ist. (Bei der Blutentnahme zur p_H-Bestimmung wurde das Kind H. schreicyanotisch. Der p_H-Wert ist also nicht zu verwenden.) Im Gegensatz zu manchen Angaben der Literatur finden wir die Alkalireserve des Blutes im akut fieberhaften Zustand normal oder etwas höher als nach der Entfieberung. Cl′, HPO_4'' und Proteingehalt zeigen nach der Entfieberung im Vergleich zur Fieberperiode keine nennenswerte Änderung.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß im akut fieberhaften Infekt die Gesamtbasenkonzentration des Blutes meist niedriger als beim gesunden Säugling ist. Würde sich dabei die Konzentration der sauren Radikale nicht ändern, so müßten sich im Blute Zeichen einer Acidose einstellen. Hiergegen spricht aber die [H·] des Blutes. Die annähernde Neutralität kann nur so aufrecht erhalten bleiben, wenn entsprechend der Abnahme der basischen Valenzen auch die sauren Bestandteile des Blutes eine Abnahme erfahren. Die nähere Analyse ergibt, daß die Konzentration an HCO_3' und Cl′ gegenüber den Normalen nicht verändert ist. Auch die Unterschiede in den Mengenverhältnissen des HPO_4'' und der Proteine sind unbedeutend. Wir müssen also annehmen, daß die noch nicht bekannten organischen Säuren (der Säurerest) in geringeren Mengen im Blut abgegeben oder vermehrt ausgeschieden werden. Für letztere Annahme würden die Beobachtungen *Hottingers* sprechen, der bei akut fieberhaften Erkrankungen eine starke Vermehrung der organischen Säuren im Urin nachweisen konnte. Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß nach der Entfieberung die Basenkonzentration im Blut zunimmt, während die Alkalireserve und die [H·] des Blutes unverändert oder leicht nach der sauren Seite hin verschoben ist. Diese Beobachtungen könnten dafür sprechen, daß im Fieber der Stoffwechsel eine alkalotische Richtung aufweist.

Die starken Verschiebungen der [H·] des Blutes und Plasma-CO_2, die *György, Kappes* und *Kruse* beim Säugling beobachtet haben, konnten wir nicht finden. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß dies auf die Verschiedenheit der Versuchsbedingungen zurückzuführen ist. Während die erwähnten Autoren das Fieber experimentell durch Vaccination bzw. Einspritzung von Typhusimpfstoff erzeugt haben und somit die Möglichkeit hatten, den Einfluß der gesteigerten Körpertemperatur auf den Stoffwechsel gleich vom ersten Augenblick an zu verfolgen, sind die von uns untersuchten Kinder bereits seit mehr oder weniger langer Zeit am fieberhaften Infekt erkrankt gewesen. Daß hierbei natürlich durch Anpassungsvorgänge die ursprünglichen Verhältnisse verwischt sein könnten, ist eine Möglichkeit, mit der gerechnet werden muß.

Es wurde bereits erwähnt, daß wir die Alkalireserve des Blutes bei akut fieberhaften Infekten des Säuglings normal oder leicht erhöht gefunden haben. Denselben Befund erhob *H. Straub* bei an Pneumonie erkrankten Erwachsenen.

Auch hier dürfte der Befund davon abhängig sein, in welcher Phase der Erkrankung die Untersuchung des Blutes vorgenommen wird. Bei der schweren Pneumonie wird durch die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Lungen die CO_2-Ausscheidung beeinträchtigt sein. Wenn dies der Fall ist, so kann in manchen Fällen das Fehlen der herabgesetzten CO_2-Werte im Blute hierin die Erklärung finden.

Auf Grund der eigenen Beobachtungen können wir auf alle Fälle sagen, daß im Rahmen der bereits angeführten Befunde anderer Autoren auch unsere dafür sprechen, daß im akut fieberhaften Infekt der Stoffwechsel eine alkalotische Richtung annimmt. In diesem Sinne möchten wir die Abnahme der Basenkonzentration im Blute bei akut fieberhaften Prozessen auslegen, indem wir an ein Abwandern basischer Valenzen vom Blute ins Gewebe denken, eine Annahme, die mit den Untersuchungsbefunden *Birks* nicht im Widerspruche steht. Auch die Ketose fiebernder Kinder könnte denselben Ursprung haben, obwohl für gewisse Fälle die Inanition als ätiologisches Moment nicht in Abrede gestellt werden soll.

Die akute Ernährungsstörung.

Durchfall und Säure-Basen-Gleichgewicht.

Bereits die grundlegenden Arbeiten von *Steinitz* aus der Breslauer Kinderklinik haben es wahrscheinlich gemacht, daß Durchfälle mit einer Mehrausscheidung von Aschenbestandteilen im Stuhl einhergehen. *L. F. Meyer* gelang es dann, den Mineralstoffwechsel bei einem Kinde im gesunden Zustand und in den verschiedenen Stadien der akuten Ernährungsstörung zu verfolgen. Seine Versuche führten zu dem wichtigen Ergebnis, daß beim akuten Durchfall schwere Alkaliverluste eintreten. Erweitert und bestätigt wurden diese Beobachtungen durch *Jundell.*

Ausgedehnte Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel bei an Durchfällen leidenden Kindern haben amerikanische Forscher (*Holt* und Mitarbeiter) ausgeführt. Auch diese Forscher bestätigten den Befund der Alkaliverluste beim Durchfall; sie wiesen aber darauf hin, daß im dyspeptischen Stuhl nicht nur die Basen, sondern auch die sauren Bestandteile vermehrt ausgeschieden werden. Wenn man aber die Tabellen von *Holt, Courtney* und *Fales* in Säure-Basen-Äquivalente umrechnet, wie das *Freudenberg* getan hat, so sehen wir:

	Stuhl	
	normal	dünn
Säurevalenzen	27·2	32·9
Basische Valenzen	47·3	69·3
Basenüberschuß im Milleäquivalent .	+20·1	+36·5

Hieraus ergibt sich, daß beim Durchfall, wie dies bereits von *Jundell* beobachtet wurde, in der Tat Chlor vermehrt zur Ausscheidung gelangt. Zu betonen ist aber, daß die Zunahme des Chlors mit der Basenausscheidung nicht gleichen Schritt hält, woraus zu ersehen ist, daß der Durchfall tatsächlich zu einer

Alkaliverarmung des Organismus führt. Bei ganz leichten Durchfällen ist dies allerdings nicht der Fall. *Jundell* zeigte nämlich, daß in diesen Fällen die vermehrte Alkaliausscheidung durch den Darm durch die herabgesetzte Ausfuhr im Urin weitgehend ausgeglichen wird.

Verliert der Körper Alkali, so ist das Säure-Basen-Gleichgewicht gefährdet, weil seine Regulationsbreite herabgesetzt ist. Zur Säureneutralisation steht dem an heftigen Durchfällen leidenden Organismen weniger Alkali zur Verfügung als dem gesunden. *Steinitz* spricht in solchen Fällen von einer relativen Acidose und *Pfaundler* bezeichnet diesen Zustand als Alkalopenie.

Weitere Untersuchungen über den Säure-Basen-Haushalt bei an Durchfällen leidenden Kindern sind in letzter Zeit von *Z. v. Bókay, György, Kappes* und *Kruse* ausgeführt worden. Die Zahl der Beobachtungen ist vorläufig noch eine viel zu geringe. Immerhin spricht die Berücksichtigung der $[H^{\cdot}]$ des Blutes und des Plasma CO_2 dafür, daß der Durchfall eine Acidose herbeiführt. So fand *v. Bókay*, der mit der Konzentrationskette gearbeitet hat, den p_H des Blutes bei dyspeptischen Kindern erniedrigt.

Fraglich ist, ob die Acidose bei an Durchfällen leidenden Kindern allein durch die Alkaliverluste herbeigeführt wird. Bei Durchfällen im Säuglingsalter steht, wie angenommen wird, in der Regel der bakterielle Kohlenhydratabbau im Darmkanal im Vordergrund. Hierbei entstehen organische Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure u. s. w., und es wäre möglich, daß diese Säuren vom Darm aus resorbiert werden und so bei der Entstehung der Acidose mitwirken. Um diese Möglichkeit zu prüfen, hat *Yllpö* Säuglingen eine Frauenmilch verabreicht, die er mit Essigsäure bzw. mit Milchsäure bis zu einem p_H von 4·5—5·4 angesäuert hat. Da *Yllpö* nach Verabreichung dieser sauren Milchmischungen die Urinreaktion unverändert fand, so glaubte er, eine acidotische Wirkung der im Darm gebildeten flüchtigen Fettsäuren in Abrede stellen zu müssen. In eigenen, mit Milchsäure- und Salzsäuremilch angestellten Versuchen konnten wir allerdings die Beobachtungen *Yllpös* nicht durchwegs bestätigen; ebenso häufig wie nach Zufuhr von Salzsäuremilch fanden wir nämlich auch bei Verfütterung von Milchsäuremilch beim gesunden Säugling eine Abnahme der sog. Alkalireserve. Hieraus ergibt sich, daß auch organische, im Körper sonst verbrennbare Säuren unter Umständen eine Acidose veranlassen können. Daß die Urinreaktion sich nicht ändert, braucht nicht hiergegen zu sprechen. Denn wenn auch der p_H des Urins durch die verschiedensten Harnbestandteile beeinflußt wird, so dürften die schwachen Säuren für die $[H^{\cdot}]$ des Harns nur wenig bestimmend sein, vielmehr sind sie für die potentielle Acidität, für das Pufferungsvermögen des Urins, von Bedeutung. Auf alle Fälle führen aber auch die organischen Säuren im Organismus zu Alkaliverlust. Die hier in Betracht kommenden Säuren sind nämlich bei Blutreaktion (p_H 7·4) nicht dissoziiert. Sie binden im Organismus Alkali und kreisen somit als Salze. Wird das Säureanion verbrannt, so wird das Kation im Urin ausgeschieden. In diesem Falle kann natürlich die Harnreaktion sogar nach der alkalischen Seite sich verschieben.

Zusammenfassend ergibt sich also, daß der Durchfall eine Acidose veranlaßt. Herbeigeführt wird diese durch die

Alkaliverluste, die der Organismus dadurch erleidet, daß mit den dyspeptischen Stühlen Kalium und Natrium erheblich vermehrt ausgeschieden werden. Die Alkaliverarmung kann durch Resorption von Gärungssäuren vom Darm aus noch verschärft werden. Ob diese Gärungssäuren an der Acidose direkt mitbeteiligt sind, ist möglich, kann aber mit Sicherheit vorläufig noch nicht beantwortet werden.

Säure-Basen-Haushalt bei akuter Wasserverarmung des Körpers.

Säuglinge, die an heftigen Durchfällen leiden, nehmen an Gewicht ab. Oft kommt es hierbei zu schweren, akuten Gewichtsstürzen, die zum größten Teil auf Wasserverluste zurückzuführen sind (*Czerny*). Daß der Körper in der Tat an Wasser verarmt, dafür spricht bereits das klinische Bild. Die eingesunkene Fontanelle, die tief zurücktretenden Bulbi, die Abnahme des Turgors u. s. f. sind Zeichen akuter Wasserverluste. Eine exakte Beurteilung ermöglicht die Blutuntersuchung. Wir finden eine Anhydrämie, also eine Bluteindickung. Sie ist nur eine Teilerscheinung der allgemeinen Exsikkose, oder wie die akute Wasserverarmung des Körpers auch sonst bezeichnet wird, der Dehydratation.

Bei stärkeren Graden von Bluteindickung wird die Circulation geschädigt (*Czerny*), die Durchströmungsgeschwindigkeit in den Organen sinkt, die Sauerstoffversorgung der Gewebe ist herabgesetzt. Daß dies für die intermediären Stoffwechselvorgänge nicht belanglos ist, ist klar. In der Tat haben uns Forschungen der letzten Jahre eine ganze Reihe von abnormen Stoffwechselvorgängen kennen gelehrt, die durch die akute Wasserverarmung des Körpers herbeigeführt werden. Fraglich ist nun, wie sich bei der Exsikkose der Säure-Basen-Haushalt verhält. Untersuchungen am Kranken lassen eine eindeutige Beantwortung dieser Frage nicht zu. Es spielen am Krankenbett zu viele störende Momente mit. Stellt sich z. B. die Exsikkose bei einem Kinde ein, das fiebert, erbricht und an Durchfällen leidet, so wird man natürlich nicht sagen können, welcher Anteil bei der Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes der Exsikkose oder den anderen krankhaften Störungen zugeschrieben werden muß. Eine sichere Beurteilung ist nur möglich, wenn der Säure-Basen-Haushalt bei experimentell erzeugter Exsikkose verfolgt wird. Man erreicht dies am einfachsten durch plötzliche Einschränkung der Wasserzufuhr um 50—60% des Bedarfes.

Schon frühere Untersuchungen von uns sprachen dafür, daß bei akuter Wasserverarmung des Körpers der Stoffwechsel eine acidotische Richtung annimmt. Beweisen konnten wir dies aber erst in der letzten Zeit durch Versuche, die wir mit *Bayer* und *Fukuyama* ausgeführt haben. Wir fanden bei experimentell erzeugter Exsikkose, wenn im Versuch eine eiweißhaltige Nahrung verabreicht wurde, im Blute eine Zunahme der $[H^{\cdot}]$ und ein Sinken des Plasmabicarbonates. Es besteht also eine inkompensierte Blutacidose. Bei der getrennten Bestimmung der sauren und basischen Bestandteile des Blutes fanden wir die Gesamtbasenkonzentration (Na, K, Ca, Mg) unverändert. Von den Anionen zeigte nur das Cl' und das Lactat eine Zunahme, während das HPO_4'' praktisch keine Änderung erfährt. Die Zeichen der Acidose fanden wir aber nicht allein im Blute, sondern

auch im Urin. Die [H·] des Urins ist leicht nach der sauren Seite verschoben, und die titrierbare Acidität ist stark vermehrt. Eine mäßige Zunahme zeigen bei der experimentellen Exsikkose auch die organischen Säuren im Urin. Ketokörper hingegen, und dies sei betont, sind nicht nachweisbar. Bemerkenswerterweise wird bei der Exsikkationsacidose Ammoniak im Urin nicht vermehrt ausgeschieden. Der Gesamtbasengehalt des Harns, insbesondere der des Natriums, ist deutlich herabgesetzt.

Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß die Exsikkose eine Acidose herbeiführt. Die Art der zugeführten Nahrung spielt für die Stoffwechselrichtung keine Rolle. Dafür spricht, daß die Acidose sowohl bei eiweißhaltiger wie auch bei eiweißfreier, Fett- und Kohlenhydratkost herbeigeführt werden kann, ja, daß sogar, wie eigene Beobachtungen zeigten, selbst die Hungeracidose durch eingeschränkte Wasserzufuhr verstärkt wird. Entscheidend ist also die ungenügende Wasserzufuhr. Bemerkenswert ist aber, daß, obwohl es unter all den genannten Bedingungen zu einer Acidose kommt, diese Acidosen sich doch deutlich voneinander unterscheiden. Die Verfolgung der feineren intermediären Vorgänge spricht dafür, daß wir es hier mit verschiedenen Acidoseformen zu tun haben. So sehen wir, daß die Acidose, die im Experiment bei eiweißhaltiger Nahrung und ungenügender Wasserzufuhr herbeigeführt wird, durch eine Chlorvermehrung im Blute gekennzeichnet ist, die bei eiweißfreier Kost geht mit einer Vermehrung von noch nicht näher bekannten organischen Säuren im Blute einher, während die Acidose im Hunger bei eingeschränkter Wasserzufuhr durch die Ketonämie und Ketonurie charakterisiert ist.

Nach unseren Beobachtungen kann Anhydrämie bzw. eine Exsikkose nur herbeigeführt werden, wenn im Experiment der Wasserbedarf des Kindes bei eiweißhaltiger Nahrung nicht gedeckt wird. Aus diesem Grunde wollen wir uns hier nur mit dieser einen Acidoseform beschäftigen.

Wir wollen uns zunächst der Frage zuwenden, welche Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt die Blutacidose veranlassen. Wir haben bereits erwähnt, daß die Konzentration an Kationen bei der experimentellen Exsikkose im Blute sich nicht ändert. Dieser Befund spricht natürlich nicht gegen die Bedeutung der relativen Acidose. Wenn wir nämlich den Basengehalt der Gewebe- und Körperflüssigkeiten mit *Gamble* als annähernd konstant betrachten, so wird bei Gewebseinschmelzung oder Wasserverlust trotz vermehrter Basenausscheidung im Stuhl oder Urin der Basengehalt des Blutes nicht abnehmen müssen. Von den Anionen ist eine Zunahme des Lactats und des Cl′ festzustellen. Kann nun die Milchsäure für die Acidose verantwortlich gemacht werden? Dies müssen wir aus folgenden Gründen verneinen.

Der Milchsäuregehalt des normalen Säuglingsblutes beträgt, in Zehntelnormalität berechnet, ca. 1% der Gesamtanionenkonzentration. Es ist klar, daß bei diesem geringen Gehalt auch eine Zunahme von 100% das Säure-Basen-Gleichgewicht bzw. die Pufferung des Blutes nicht merklich wird beeinflussen

können. Fast dasselbe quantitative Verhalten zeigt auch das HPO_4''. Auch dieses müßte, um die Pufferung des Blutes merklich zu beeinflussen, um einige 100% zunehmen. Ganz anders liegen aber die Verhältnisse hinsichtlich des Cl'. Mehr als die Hälfte der Kationen im Blut sind an Chlor gebunden. Wenn man nun überlegt, daß beim gesunden Säugling der Cl-Gehalt des Blutes in Zehntelnormalität ausgedrückt rund 100 cm^3 beträgt, so ist klar, daß schon eine geringe Zunahme des Chlors, z. B. nur um 15—20%, eine ausgesprochene Reduktion des $BHCO_3$ wird herbeiführen müssen. Da das $\frac{CO_2}{BHCO_3}$-System den am meisten elastischen Puffer des Blutes darstellt und, vom Hämoglobin abgesehen, im Blute auch in größter Konzentration vorliegt, so kann schon eine, wie gesagt, nur mäßige Zunahme des Cl' die [H'] des Blutes nach der sauren Seite verschieben.

Somit erhebt sich gleich die Frage, auf welchem Wege bei der Exsikkationsacidose die Chlorvermehrung im Blute zu stande kommt. Wir sind vorläufig nicht in der Lage, diese Frage zu beantworten. Gewisse Fingerzeige erblicken wir aber in Beobachtungen mancher Forscher, die wir hier kurz anführen möchten.

Bei Verabreichung gewisser Salze, die im Organismus als Säuren wirken, wie das Calciumchlorid oder Ammoniumchlorid — wir werden auf diese noch ausführlicher zu sprechen kommen —, kommt es zu einer Acidose. Sie ist charakterisiert durch die Vermehrung des Cl' im Blute. Gibt man einem Kinde Ammoniumsulfat, ein Salz, das im Körper ebenfalls als Säure wirkt, so wird der Organismus auch acidotisch. Es wäre naheliegend, daran zu denken, daß bei der Ammoniumsulfatacidose eine Zunahme des SO_4'' im Blute vorliegt. Dies ist aber nicht der Fall. Es ist bemerkenswert und theoretisch sicherlich von größter Bedeutung, daß auch bei der Ammoniumsulfatacidose eine Cl'-Vermehrung im Blute gefunden wird (*Gamble, Blackfan* und *Hamilton*). Bekanntlich zeigt der Stoffwechsel bei der chronischen Nephritis oft eine acidotische Richtung. Dieselben Autoren fanden nun bei einem ödematösen, an chronischer Nephritis leidenden Kind eine Acidose und vermehrten Chlorgehalt des Blutes. Die stärkere Resorptionsgeschwindigkeit des Säureanions reicht zur Erklärung dieser Beobachtungen nicht aus. Wir müssen noch weitere Zusammenhänge annehmen. Es ist die Möglichkeit zu erwägen, daß das Bindeglied vielleicht *Donnan*-Gleichgewichte darstellen.

Ein bemerkenswertes Charakteristicum der Exsikkationsacidose ist das Fehlen der vermehrten Ammoniakausscheidung im Urin. Wir haben diese Beobachtung bei allen unseren Untersuchungen immer wieder bestätigt gefunden. Bestätigt wurde sie allerdings in einem anderen Zusammenhange auch durch *György*. Das Fehlen dieses klassischen Symptoms der Acidose bei der Exsikkation ist so auffallend, daß wir hierauf näher eingehen müssen. Auch hier sind es Beobachtungen verschiedener Forscher, die zwar mit ganz anderen Fragestellungen erhoben worden sind, für unser Problem aber zumindest die Richtung, in der gesucht werden muß, angeben dürften.

Howland und *Marriott* sahen bei nierenkranken Kindern eine vermehrte Säureausscheidung im Urin, aber keine Zunahme des Harnammoniaks. *Gamble, Blackfan* und *Hamilton* fanden bei gesunden Kindern, daß die Calciumchloridacidose mit einer vermehrten Ammoniakausscheidung im Urin einhergeht,

während der Gesamtbasengehalt des Harns nur wenig ansteigt. Wird Calciumchlorid einem an Nephritis leidenden Kinde verabreicht, so wird dieses ebenfalls acidotisch; die vermehrte Ammoniakausscheidung im Urin bleibt aber aus. Bei dem Nephritiker wird die Säure an Na, K, Ca, Mg gebunden ausgeschieden. Fast in äquivalenten Mengen nimmt bei diesem die Gesamtbasenausscheidung im Harn zu. Die eben angeführten Beobachtungen scheinen somit dafür zu sprechen, daß die vermehrte Ammoniakausscheidung bei acidotischen Zuständen an die intakte Nierenfunktion gebunden ist. In gutem Einklang hiermit stehen die Beobachtungen von *Nash* und *Benedict*, die die Ammoniakbildung in die Nieren lokalisieren. Dies läßt daran denken, daß das Fehlen der vermehrten NH_3-Ausfuhr bei der Acidoseform, die wir bei akuter Wasserverarmung des Körpers sehen, darauf beruht, daß infolge der Exsikkose die ammoniakbildende Funktion der Nieren beeinträchtigt wird.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß bei der Exsikkationsacidose Ketokörper im Urin nicht ausgeschieden werden. Dies ist ein weiteres, wichtiges Charakteristicum dieser Acidoseform. Die leicht vermehrte Ausscheidung von organischen Säuren im Urin bei der Exsikkose ist also nicht durch Ketosäuren bedingt.

Schließlich fanden wir die Gesamtbasenausscheidung im Harn bei der experimentellen Exikkose herabgesetzt. Solange Stuhlanalysen nicht vorliegen, können wir hierüber nichts Sicheres aussagen. Immerhin glauben wir nicht, daß es sich um die Retention dieser Kationen handelt. Die Stoffwechselbefunde von *L. F. Meyer* und *Jundell* bei an Durchfällen leidenden Kindern lassen uns vielmehr daran denken, daß die Kationen vermehrt durch den Darm ausgeschieden werden. So fand *Jundell*, daß, während der gesunde Säugling 40—45% der Gesamtasche durch den Darm und 55—60% im Urin ausführt, bei der Toxikose 78—90% der Gesamtasche im Stuhl ausgeschieden wird.

Die Frage, welche Säure bzw. Säuren bei der Exsikkose die Acidose veranlassen, kann auch durch andere Untersuchungen nicht beantwortet werden. Keinesfalls braucht die vermehrte Ausscheidung organischer Säuren im Urin dafür sprechen, daß die Acidose durch diese bedingt ist, denn auch bei der Calciumchloridacidose finden wir die Ausscheidung von organischen Säuren im Urin vermehrt (*Hottinger*). Ebensowenig dürfen wir sagen, daß die Chlorvermehrung im Blut bei der Exsikkose die Acidose veranlaßt. Zumindest dürfen wir dies so lange nicht behaupten, bis wir die Ursache der Chlorvermehrung nicht exakt beantworten können.

Schließlich sei noch ein bemerkenswertes Verhalten bei der Exsikkationsacidose erwähnt. *Haldane, Oehme, Gamble, Blackfan* und *Hamilton* haben gezeigt, daß jede Acidose den Wasserbestand des Körpers herabsetzt. Es liegt also ein Circulus vitiosus vor, in dem Sinne, daß Exsikkose zur Acidose führt, und die Acidose wiederum eine Exsikkose veranlaßt.

Kurz zusammenfassend ist die Exsikkationsacidose also gekennzeichnet durch das Fehlen der vermehrten Ammoniakausscheidung im Urin, durch das Fehlen der Ketonämie bzw. Ketonurie und durch die Zunahme des Cl' im Blute.

Säure-Basen-Haushalt bei der Toxikose des Säuglings.

Daß bei der Toxikose des Säuglings eine Acidose vorliegt, hat *Czerny* bereits 1897 erkannt. Er führte die große Atmung, die mit eines der charakteristischen Symptome der Toxikose darstellt, auf die Acidose zurück. Seither sind in dieser Richtung zahlreiche Untersuchungen ausgeführt worden. Entsprechend dem jeweiligen Stande der Forschung wurde das Problem mit verschiedenen Methoden bearbeitet. Kurz zusammenfassend ergaben diese Untersuchungen: eine Zunahme der [H^+] im Blute (*Salge, Yllpö, Friedrichsen, Schiff, Bayer* und *Karelitz*), eine Abnahme der Alkalireserve (*Schloss* und *Stetson, Guy, Schwarz* und *Cohn, Ederer* und *Kramar*) und der Carbonatzahl (*Krasemann*), herabgesetzte alveolare CO_2-Spannung (*Howland* und *Marriott*), Abnahme der CO_2-Regulationsbreite des Blutes (*Yllpö*), ferner einen acidotischen Typus der O_2-Dissoziationskurve (*Yllpö, Howland* und *Marriott*). Im Urin wurde die [H^+] ebenfalls vermehrt gefunden (*Yllpö*) und *L. F. Meyer* wie auch *Schloss-Stetson* berichten über hohe Ammoniakkoeffizienten im Harn. Schließlich ist auch eine Zunahme der [H^+] im Liquor und in der Galle bei der Toxikose festgestellt worden (*Yllpö*).

Nach all den erwähnten Beobachtungen kann es also keinem Zweifel unterliegen, daß bei der Toxikose des Säuglings eine Acidose vorliegt. Die Acidose kann kompensiert sein, immerhin dürften unkompensierte Acidosen nicht zu den Seltenheiten gehören.

In den typischen Fällen von Toxikose besteht Fieber, Durchfall, Erbrechen und eine akute Wasserverarmung des Körpers. Leidet ein Kind an schweren Durchfällen und erbricht es viel, so führen diese krankhaften Vorgänge natürlich auch dazu, daß das Kind hungert. Alle diese krankhaften Vorgänge beeinflussen das Säure-Basen-Gleichgewicht, u. zw. nach beiden Richtungen hin. Acidotisch wirken der Durchfall, die Exsikkose und die Inanition, alkalotisch die gesteigerte Körpertemperatur und das Erbrechen. Die Resultante dieser beiden entgegengesetzten Einflüsse auf das Säure-Basen-Gleichgewicht wird in erster Linie von quantitativen Faktoren abhängig sein. Da nun einmal sicher ist, daß bei der Toxikose eine Acidose vorliegt, so muß eben angenommen werden, daß die acidotischen Einflüsse die alkalotische Tendenz wesentlich übertreffen.

Für die Entstehung der Acidose bei der Toxikose sind im wesentlichen drei Momente in Betracht gezogen worden:

1. Die Alkaliverluste durch den Darm, die das Kind infolge der heftigen Durchfälle erleidet,

2. die enterale, durch Bakterien herbeigeführte Säurebildung,

3. die durch die Stoffwechselstörung bewirkte Oxydationshemmung und die gestörte Leberfunktion.

Die Acidose würde also zu stande kommen:

a) Durch Anhäufung und mangelhafte Verbrennung der in vermehrten Mengen gebildeten Säuren,

b) durch die Alkaliverluste (relative Acidose, Alkalopenie).

Eine andere Ansicht wird von amerikanischen Forschern vertreten. Zunächst lehnen sie, wohl infolge unrichtiger Bewertung der Beobachtungen von *Holt*

und Mitarbeiter, die relative Acidose ab (*Howland, Marriott, O. M. Schloss*). Davon ausgehend, daß bei schweren Toxikosen die Urinausscheidung erheblich eingeschränkt ist, ferner die Beobachtung, daß in manchen Fällen von Toxikosen der Phosphorgehalt des Blutes vermehrt ist (*Howland* und *Marriott*), glauben sie für die Acidose das saure Phosphat verantwortlich machen zu dürfen, das bei mangelhafter Harnausscheidung im Blute sich anhäufen soll. Nach dieser Auffassung würde es sich also um eine durch anorganische Säure bedingte Acidose bei der Toxikose handeln. In der letzten Zeit ist von *Clausen* wiederum die Milchsäure in den Vordergrund gerückt worden. *Clausen* versuchte den Nachweis zu erbringen, daß eine jede bei Exsikkationszuständen auftretende Acidose eine Milchsäureacidose ist.

Wir selbst haben bei unseren Untersuchungen nicht nur den p_H und die Alkalireserve bestimmt, sondern auch die Anionen und die Kationen des Blutes berücksichtigt. Es sei gleich hervorgehoben, daß bei Untersuchungen über das Säure-Basen-Gleichgewicht bei der Toxikose stets darauf geachtet werden muß, ob das an Toxikose erkrankte Kind erbricht oder nicht, da durch heftiges Erbrechen der Säure-Basen-Haushalt eine wesentliche Verschiebung erleidet. Wir wollen unsere Befunde in folgender Tabelle wiedergeben:

	Toxikose ohne Erbrechen	Gesundes Kind	Toxikose mit Erbrechen
p_H 38°	7·15	7·33	7·26
HCO_3'	6·25	22·15	11·72
Cl'	**150·7**	**107·89**	**100·9**
HPO_4''	2·401	2·158	2·47
Protein	11·57	10·87	15·86
Gesamtsäure	170·92	143·068	130·95
Gesamtbasen	175·0	180·1	173·0
Säurerest	4·079	36·83	42·05

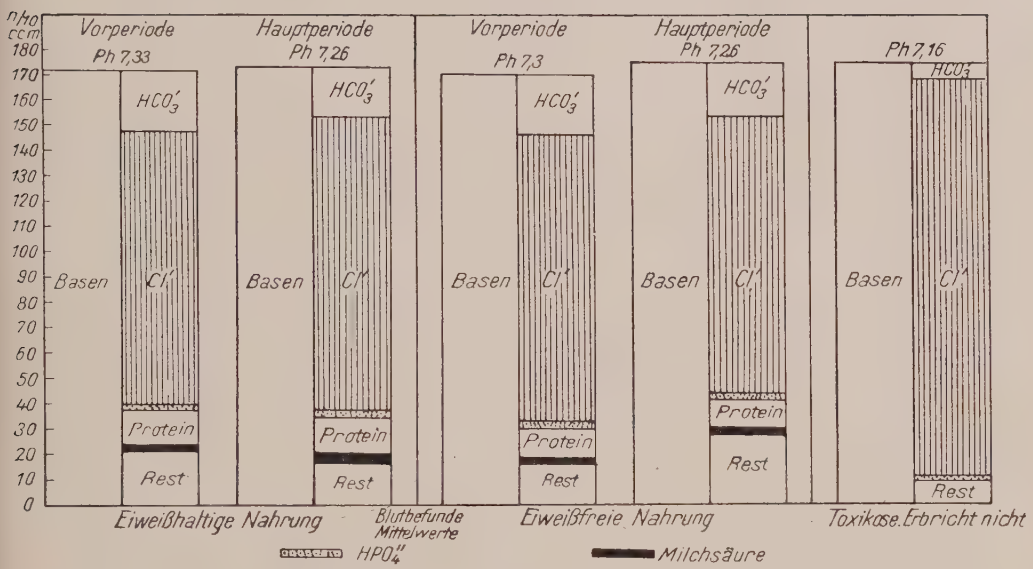
Wir fanden also bei der Toxikose, wenn kein Erbrechen bestand, eine inkompensierte Acidose. Die Alkalireserve ist enorm gesunken und das Cl' erheblich vermehrt. HPO_4'' fanden wir etwas niedriger als in der Norm. Der Gehalt des Blutes an Gesamtbasen ist normal, der Säurerest auffallend niedrig.

Erbricht das an Toxikose erkrankte Kind heftig, so kommt es trotzdem zu einer Acidose. Auch hier ist die $[H^·]$ des Blutes vermehrt und das HCO_3' stark gesunken. Der anorganische Phosphor weist keine Besonderheiten auf. Eine auffallende Divergenz zeigt nur das Cl' im Blute, in dem es eben infolge des heftigen Erbrechens nicht vermehrt, in manchen Fällen sogar deutlich erniedrigt ist, ferner die starke Zunahme des Säurerestes, der wohl auf die Vermehrung von noch nicht näher bekannten organischen Säuren im Blute beruht. Der Basengehalt des Blutes wird

durch das Erbrechen nicht beeinflußt, wir fanden ihn normal oder an der oberen Grenze des Normalen.

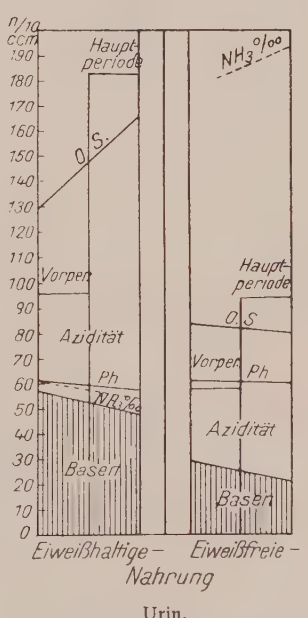
Vergleichen wir die bei der Toxikose gefundenen Analysenwerte mit denen bei der experimentellen Exsikkose, so ergibt sich, daß der Säure-Basen-Haushalt

Fig. 48.



Blut.

Fig. 49.



Urin.

des an Toxikose erkrankten Kindes, wenn kein nennenswertes Erbrechen besteht, dieselben Veränderungen aufweist wie bei der experimentellen Exsikkose, wenn eiweißhaltige Nahrung verabreicht wird. Natürlich sind beim kranken Kinde die Verschiebungen viel stärker ausgesprochen als im Experiment. Gekennzeichnet ist somit bei diesen Toxikosen das Säure-Basen-Gleichgewicht durch dieselben Merkmale wie die Exsikkationsacidose. Die Übereinstimmung ist nicht nur im Blute, sondern auch im Urin festzustellen. Auch bei der Toxikose fehlt, wie wir dies unabhängig von *Howland* und *Marriott* immer wieder betont haben, ebenso wie bei der experimentellen Exsikkose die Ausscheidung von Ketokörpern im Urin. Nur ein Punkt muß noch weitere Klärung erfahren. Wir meinen das Verhalten der Ammoniakausscheidung. Wir haben bereits erwähnt, daß bei der experimentellen Exsikkose die Ammonikausscheidung im Urin nicht vermehrt ist. Nach dem Gesagten wäre bei der Toxikose dasselbe Verhalten zu erwarten. Dem scheinen aber die wenigen in der Literatur niedergelegten Beobachtungen zu widersprechen. In einem Falle, den *L. F. Meyer* untersuchte, wird von einer vermehrten Ammoniakausscheidung berichtet. Wir halten diesen Befund aber nicht für beweisend, weil es sich um

ein schon vorher krankes unterernährtes Kind handelte, das bereits vor dem Auftreten des toxischen Syndroms Ammoniak vermehrt ausschied. Über hohe Ammoniakkoeffizienten berichtet ferner *O. M. Schloss* bei der Toxikose. Auf den Koeffizienten allein kommt es aber weniger an, es wäre wichtiger, etwas über die absoluten Mengen des Harnammoniaks zu erfahren. Leider fehlen in der Arbeit von *O. M. Schloss* alle Belege hierfür, so daß eine Beurteilung seiner Befunde nicht möglich ist. Natürlich müßte die Ammoniakausscheidung auf der Höhe der Toxikose und nicht nach Abklingen der toxischen Symptome, erst nach eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen verfolgt werden. Daß die Erfüllung dieser unerläßlichen Forderung mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, liegt auf der Hand.

Unsere Beobachtungen sprechen gegen die Auffassung der amerikanischen Forscher über die Acidoseentstehung bei der Toxikose, die, wie erwähnt, das saure Phosphat bzw. die Milchsäure hierfür verantwortlich machen wollen. Wir haben bereits bei der Besprechung der Exsikkationsacidose die Gründe angeführt, die uns dazu veranlaßten, den Angaben amerikanischer Autoren entgegenzutreten. Von 15 untersuchten Fällen fand *Clausen* nur bei 3 Kindern im Stadium der Exsikkose eine starke Vermehrung der Blutmilchsäure. Gegenüber dem normalen Durchschnittswert von 19·5 *mg%* gibt er bei den 3 Kindern Werte von 142, 116, 150 *mg%* an. Natürlich kann eine solche Milchsäurekonzentration im Blute schon zu einer Acidose führen. Immerhin dürften diese zu den Ausnahmen gehören, denn *Clausen* sagt selber, daß nicht in allen Fällen von „anhydrämischer Acidose" eine Milchsäurevermehrung im Blute nachzuweisen ist. Jedenfalls sprechen unsere Beobachtungen dafür, daß bei der experimentellen Exsikkose die Acidose, auch wenn sie inkompensiert ist, sicherlich nicht allein durch die Milchsäure herbeigeführt sein kann. Ob nicht eine nennenswerte Zunahme der Blutmilchsäure in den Fällen von Toxikose vorliegt, die heftig erbrechen, müßte noch untersucht werden. Bei diesen sind nämlich die organischen Säuren im Blute vermehrt und es wäre möglich, daß hierbei auch eine nennenswerte Vermehrung der Milchsäure vorliegt.

Wir wollen uns jetzt der Frage zuwenden, auf welchem Wege die Acidose bei an Toxikose erkrankten Kindern zu stande kommt. Wir wollen hierbei die Momente kurz besprechen, die bis jetzt für die Acidoseentstehung im wesentlichen in Betracht gezogen wurden.

a) Alkaliverluste durch den Darm.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß Durchfälle zu einer Alkaliverarmung des Körpers führen. Daß hierdurch das Auftreten der Acidose begünstigt wird, ist klar. Wir möchten aber gleich betonen, daß wir diese relative, durch die Alkaliverluste herbeigeführte „Acidose" nur als einen acidosebegünstigenden Faktor ansehen. Innerhalb gewisser Grenzen bedeutet der Alkaliverlust keine Acidose, sondern nur eine eingeschränkte Regulationsmöglichkeit. Keinesfalls können die Alkaliverluste durch den Darm die bei der Toxikose zu beobachtende Acidose erklären. Wenn dem nicht so wäre, so müßte bei einem jeden heftigen Durchfall eine schwere Acidose zu beobachten sein. Daß dies nicht der Fall ist, bedarf keiner weiteren Erörterung.

b) Die enterale, durch Bakterien bewirkte Säurebildung.

Man glaubte, daß die Resorption dieser organischen, zum Teil flüchtigen Säuren bei der Toxikose die Acidose herbeiführt. Allerdings wird von *Yllpö* eine erhebliche enterale Säurebildung abgelehnt, weil er im Darm keine hohen Aciditätswerte fand, wie hätte erwartet werden müssen. Gegen die Deutung seiner Beobachtungen lassen sich aber manche Einwände erheben. Zunächst, daß *Yllpö* seine Untersuchungen an der Leiche ausgeführt hat, ferner, wie dies auch schon von *Freudenberg* hervorgehoben wurde, sind durch die eingeleiteten therapeutischen Versuche die ursprünglichen Verhältnisse sicherlich vermischt worden und schließlich darf nicht vergessen werden, daß in einem derartig pufferreichen Gemisch, wie der Darminhalt, die Bestimmung der [H·] allein den Umfang der Säurebildung nicht genügend bestimmt. Daß die flüchtigen Fettsäuren und die Oxalsäuren bei der Toxikose im Urin nicht vermehrt ausgeschieden werden (*Aron* und *Franz*), braucht in keiner Richtung hin etwas zu besagen. Wir selbst möchten die vermehrte enterale Säurebildung nicht in Abrede stellen, glauben aber nicht, daß die Acidose des an Toxikose erkrankten Kindes auf die Resorption dieser Säuren zurückzuführen ist. Unseres Erachtens dürfte bei den heftigen Durchfällen, wie wir sie bei der Toxikose sehen, mit einer erheblichen Säureresorption vom Darm aus nicht gerechnet werden. Ferner glauben wir, daß auch in dem Falle, wenn Säuren vermehrt resorbiert würden, bei sonst normalem Zellstoffwechsel diese im Organismus unschädlich gemacht werden müßten. Gegen die Annahme einer Säurevergiftung vom Darm aus spricht aber ganz besonders die Tatsache, daß wir bei der experimentellen Exsikkose (bei eiweißhaltiger Nahrung) — bei welcher Durchfälle nicht zu beobachten sind — derselben Acidoseform begegnen wie bei der Toxikose und schließlich die klinische Beobachtung, daß schwere Toxikosen, wenn auch selten, doch ohne Zweifel auch ohne Durchfälle vorkommen.

c) Die durch die Toxikose herbeigeführte Oxydationshemmung.

Die Untersuchungen von *v. Pfaundler,* ferner die von *L. F. Meyer* und *Rietschel* sprechen dafür, daß bei der Toxikose die Oxydationen im Organismus gestört sind. Salicylaldehyd wird nicht in Salicylsäure übergeführt und die per os verabreichten Aminosäuren werden nicht oxydiert. Im selben Sinne dürfte die erheblich vermehrte Ausscheidung von Neutralschwefel im Urin bei der Toxikose zu bewerten sein (*Tobler*). Welche krankhaften Stoffwechselvorgänge die Oxydationen hemmen, können wir vorläufig nicht beantworten. Sicher ist aber, daß bei gestörten oxydativen Vorgängen in den Zellen saure Stoffwechselprodukte sich anhäufen. Daß es unter diesen Bedingungen zu einer Gewebsacidose kommen muß, ist klar.

Vom Gesichtspunkte der oxydativen Prozesse ließe sich der Zustand, in dem das an Toxikose erkrankte Kind sich befindet, am besten mit der Anoxämie vergleichen. Denn ob die Oxydation in den Zellen aus dem Grunde eingeschränkt ist, weil dem Organismus zu den Verbrennungsprozessen zu wenig Sauerstoff zur Verfügung steht, oder aus anderen noch nicht bekannten Gründen, ist für

die Stoffwechselwirkung im wesentlichen ziemlich belanglos. Tatsächlich haben alle von verschiedenen Forschern ausgeführten Untersuchungen bisher ergeben, daß es bei der Anoxämie zu einer Acidose kommt (*Koehler, Brunquist* und *Loewenhart* u. a.) und es ist bemerkenswert, daß bei dieser anoxämischen Acidose eine Zunahme der Serumproteine und eine Vermehrung des Cl' im Blute gefunden wurde (*Peters, Bulger, Eisenmann* und *Lee*). Daß die Acidose bei Anoxämie auf einer intermediären Säurebildung beruht, dürfte kaum einem Zweifel unterliegen und die angeführten Beobachtungen sprechen, wenn wir sie mit den unsrigen bei der experimentellen Exsikkose und bei der Toxikose gemachten vergleichen, dafür, daß wir die Acidose des an Toxikose erkrankten Kindes mit Recht auf eine durch Anoxämie bedingte intermediäre Säurebildung zurückführen dürfen.

Nun ist hinsichtlich der Anoxämie bei der Toxikose mit einem Circulus vitiosus zu rechnen. Bekanntlich nimmt Blut, dem eine nichtflüchtige Säure hinzugefügt wird, weniger Sauerstoff auf als normales Blut (*Barcroft*). Mit anderen Worten, bei einer bestimmten Sauerstoffspannung wird normales Blut um so weniger Sauerstoff aufnehmen, je mehr die CO_2-Spannung in die Höhe geht (*Meionexy* nach *Barcroft*). Da nun bei der Toxikose eine Acidose vorliegt, so muß hierdurch in dem eben erörterten Sinne die sauerstoffbindende Fähigkeit des Blutes eine Abnahme erleiden. *Yllpö* hat in der Tat nachgewiesen, daß die O_2-Dissoziationskurve des Blutes bei der Toxikose einen niedrigen Verlauf aufweist. Infolge der Acidose führt also das Blut weniger Sauerstoff zu den Zellen, wodurch natürlich die Anoxämie weiter verschärft wird. Die Differenzen in der Sauerstoffbindung sind hierbei ganz erheblich. So fanden *Howland* und *Marriott*, daß normales Blut in Abwesenheit von CO_2 und bei einer O_2-Spannung von 17 *mm* 70—80% O_2 bindet, während vom acidotischen Blut nur 15—25% Sauerstoff gebunden werden. *Yllpö* fand bei einem Sauerstoffpartialdruck von 35 *mm* Hg, daß das Blut eines acidotischen Säuglings nur 50% O_2 gebunden hat gegenüber dem Normalwert von 92%. Die durch die Acidose bedingte Herabsetzung der Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes kann also derartig beträchtlich sein, daß sie sicher nicht ohne Einfluß auf die Stoffwechselvorgänge sein dürfte. Bei der Einschränkung der oxydativen Vorgänge spielt wahrscheinlich auch die verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, wie auch das geringe Schlagvolumen (kleines Herz [*Czerny-Kleinschmidt*]) eine Rolle. Wir sehen also den Circulus vitiosus, der darin besteht, daß die eingeschränkten Oxydationen zur Acidose führen und diese wiederum durch Herabsetzung der Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes eine Anoxämie veranlassen. Anoxämie führt also zur Acidose und diese wiederum zur Anoxämie. Welcher von den beiden der primäre und welcher der sekundäre Vorgang ist, kann nicht gesagt werden. Sicher ist aber, daß die Einschränkung der oxydativen Vorgänge völlig ausreicht, um die Acidose bei der Toxikose zu erklären.

Den Ort der Stoffwechselstörung zu lokalisieren, ist vorläufig noch nicht möglich. Wir haben vor mehreren Jahren die Möglichkeit erwogen, daß bei der Toxikose eine schwere Funktionsstörung desjenigen Organes vorliegt, daß im

ganzen Stoffwechsel eine centrale Stellung einnimmt und haben erneut die gestörte Leberfunktion in den Mittelpunkt der Stoffwechselstörung bei der Toxikose gestellt. Es gelang uns, den Nachweis zu erbringen, daß in der Tat durch die Exsikkose eine Störung der Lebertätigkeit eintritt, und neuere Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß die Leber auch bei der Regulierung des Säure-Basen-Gleichgewichtes eine wesentliche Rolle spielt. So zeigte *Beckmann,* daß, wenn Kaninchen Säure in die Vena jugularis gespritzt wird, die [H·] im Blute stark zunimmt, während dies ausbleibt, wenn die Säureinfusion in die Vena porta erfolgt. Allerdings kann die Frage, in welchem Umfange diese Funktion der Leber bei der Acidose des an Toxikose erkrankten Kindes mitspielt, noch nicht beantwortet werden.

Gegen die Acidose wehrt sich der Organismus. Die vertiefte sog. große Atmung hat den Zweck, die Acidose durch vermehrte Ausatmung der Kohlensäure zu bekämpfen. Während die Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichtes durch die Atmung verstärkt arbeitet, ist die Nierenregulation in der Regel erheblich eingeschränkt, weil bei der Toxikose infolge mangelhaften Angebotes die Urinausscheidung stark herabgesetzt ist, oft besteht sogar auf der Höhe der Erkrankung eine Anurie. So ist klar, daß der Ausscheidung von nichtflüchtigen Säuren dieser Weg bei der Toxikose mehr oder weniger gesperrt ist.

Wir betrachten die Acidose zwar als eine folgenschwere, jedoch als eine sekundäre Erscheinung bei der Toxikose. Jeder Versuch am Schicksal des an Toxikose erkrankten Kindes durch direkte Bekämpfung der Acidose etwas zu ändern, hat zu keinem Erfolg geführt. Eine jede Form der Alkalitherapie hat versagt, und die seit der Insulinära von manchen Seiten vorgeschlagene Insulinbehandlung der Toxikose ist nur ein Zeichen dafür, daß die Autoren über die stoffwechselphysiologisch völlig verschiedenen Zustände bei der diabetischen Acidose und der Acidose bei der Toxikose sich nicht im klaren sind. In der Tat ist bei der Toxikose vom Insulin nicht der geringste Erfolg zu sehen. Das Wesentliche bei der Behandlung ist die Beseitigung der Exsikkose. Gelingt dies nicht, so versagt eine jede Therapie.

Säure-Basen-Gleichgewicht und Atrophie.

Untersuchungen über den Säure-Basen-Haushalt bei chronisch ernährungsgestörten Säuglingen liegen nur in einer geringen Zahl vor. Werte über die [H·] des Blutes bei atrophischen Kindern teilen *Friedrichsen* und *Z. v. Bókay* mit. Ersterer fand in 4 Fällen von Atrophie: p_H 7·18, 7·21, 7·2, 7·18 gegenüber dem Normalwert von 7·3—7·33. *v. Bókay* untersuchte die Blutreaktion bei 15 Atrophikern (Wasserstoffelektrode) und fand bei 4 Säuglingen normale p_H-Werte, bei einem Kinde p_H nach der alkalischen Richtung verschoben (Pylorospasmus), während bei den übrigen 10 Kindern der p_H leicht nach der sauren Seite hin verschoben war. Die Untersuchungen von *Friedrichsen* und *v. Bókay* sprechen also dafür, daß bei der Atrophie oft eine Acidose beobachtet werden kann. Diese Befunde ergänzen somit die Befunde der *Czerny*schen Schule, die bei chronisch ernährungsgestörten Kindern, allerdings nicht in allen

Fällen, eine vermehrte Ammoniakausscheidung im Urin festgestellt haben. Schon hatte *Freund* an die Möglichkeit gedacht, daß eine Herabsetzung der oxydativen Vorgänge bei der Atrophie vorliegen könnte, und er fand in der Tat, daß nach Verabreichung von Benzol das atrophische Kind viel weniger Phenol ausscheidet als das gesunde, eine Beobachtung, die sowohl von *L. F. Meyer* wie auch in den letzten Jahren in ausgedehnten Versuchen von *Utheim* bestätigt wurde. *Utheim* fand ferner, daß der Quotient $\frac{C}{N}$ bei atrophischen Kindern wesentlich vermehrt ist, ein Befund, der dafür spricht, daß der oxydative Abbau von Kohlenstoffketten bei der Atrophie herabgesetzt ist. Schließlich fand *Utheim* eine vermehrte Ausscheidung von organischen Säuren im Urin und eine Verminderung der absoluten Blutmenge bei der Atrophie. Nach diesen Befunden würde es sich also auch bei der Atrophie um eine anoxämische Acidose, allerdings leichteren Grades, handeln.

Nun ist die Beurteilung der noch recht spärlichen und methodisch bei weitem nicht exakt durchgearbeiteten Befunde sehr schwierig. In manchen Arbeiten fehlen nähere Angaben über den Zustand des Kindes zur Zeit der Untersuchung. Dies ist umsomehr bedauerlich, weil die Atrophie nicht durch so charakteristische Kriterien gekennzeichnet ist, wie z. B. der toxische Zustand, und somit das subjektive Ermessen in der Diagnostik einen recht weiten Spielraum einnimmt. Eigene Erfahrung zeigte mir, daß manche unter Atrophie nur eine äußere Erscheinungsform verstehen und jedes mehr oder weniger abgemagerte Kind als atrophisch bezeichnen, meines Erachtens ein gänzlich verfehlter Standpunkt, während andere, und zu diesen zähle ich mich selber, den Begriff der Atrophie hauptsächlich als ein biologisches Korrelat verwendet wissen wollen. Ferner, atrophische Kinder neigen leicht zu Infekten, wie auch zu Durchfällen. Es ist klar, daß das Säure-Basen-Gleichgewicht bei einem Atrophiker, der z. B. obstipiert ist oder normale Stühle hat, ein anderes Bild zeigen wird als ein anderer mit gehäuften dünnen Stühlen. Schließlich kann der atrophische Zustand durch die verschiedensten Ursachen herbeigeführt werden. Daß die Art der schädlichen Einwirkung ebenfalls nicht ohne Einfluß auf das Säure-Basen-Gleichgewicht sein wird, ist klar, u. zw. umsomehr, weil es sich bei der Atrophie nicht um einen plötzlichen Zusammenbruch des Stoffwechsels handelt, wie bei der Toxikose, sondern um eine durch lange Zeit einwirkende, chronische Schädigung. All die angeführten Momente müßten bei der weiteren Forschung eingehend berücksichtigt werden. Erst dann wird es möglich sein, den Säure-Basen-Haushalt bei der Atrophie auf einer exakteren Grundlage zu beurteilen als dies bis jetzt der Fall ist.

Erbrechen und Säure-Basen-Haushalt.

Der Pylorospasmus des Säuglings.

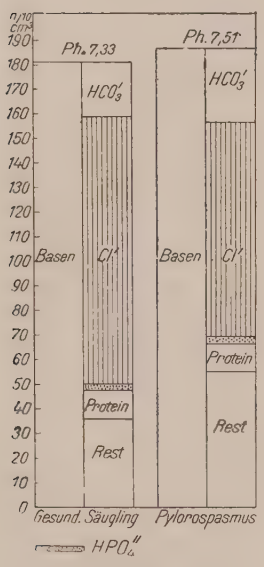
Die Salzsäureabsonderung in den Magen führt zu einem vorübergehenden Sinken des Chlors im Blute. Bei der Rückresorption steigt dann der Cl-Gehalt des Blutes wieder an. Diese Abhängigkeit im Verhalten des Blut-Cl von der Verdauung konnte *Scheer* auch beim Säugling nachweisen. Da das Cl im Blute

mehr als die Hälfte der Gesamtanionenkonzentration ausmacht, so ist klar, daß eine relativ geringe Abnahme der Cl-Konzentration im Blut eine Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes in der Richtung der Alkalose wird herbeiführen müssen. Wird die aufgenommene Nahrung erbrochen, so kann Salzsäure nicht wieder resorbiert werden und je heftiger und anhaltender das Erbrechen ist, umsomehr macht die Chlorverarmung des Körpers sich geltend. So ist schon a priori bei anhaltendem Erbrechen eine alkalotische Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes zu erwarten. Tatsächlich wurde im Tierversuch bei Pylorusunterbindung die Alkalose von verschiedenen Forschern erwiesen. Kurz zusammenfassend ergaben diese Untersuchungen eine Abnahme des Cl im Blute und eine Zunahme des $BHCO_3$, wobei die [H·] des Blutes normal oder erniedrigt gefunden wurde (*McCallum, Hastings* und *Murray, Vermilye, Haden* und *Orr* u. a.). Dieselben Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung des Blutes wurden auch bei Erwachsenen beobachtet, die infolge eines Pylorusverschlusses heftig erbrachen (*Murray, Salvesen*). *Salvesen* bestimmte auch bei diesen Patienten den Gesamtbasengehalt im Blute und fand ihn unverändert, während *Hartmann* und *Smyth* über eine leichte Abnahme der Basenkonzentration infolge des heftigen Erbrechens berichten.

Heftiges, anhaltendes Erbrechen finden wir beim Säugling beim Pylorospasmus. Ohne nachweisbare Ursache setzt beim Kinde, meist in den ersten Lebenswochen, das Erbrechen ein. In schweren Fällen wird ein jeder Versuch, dem Kinde Nahrung zuzuführen, mit Erbrechen beantwortet und dieser krankhafte Zustand hält in der Regel einige Wochen an. Da beim Pylorospasmus das Erbrechen das Krankheitsbild beherrscht, so liegen hier die günstigsten Bedingungen vor, um den Einfluß des Erbrechens auf den Säure-Basen-Haushalt zu studieren. Solche Untersuchungen sind in letzter Zeit von *Hartmann* und *Smith,* ferner von *Vollmer* und *Serebrijski* ausgeführt worden. *Hartmann* und *Smith* fanden in 11 Fällen von Pylorospasmus und hochsitzender Dünndarmstenose den Chlorgehalt des Blutplasmas erniedrigt und die Alkalireserve vermehrt. Die [H·] des Blutes fanden sie normal oder nach der alkalischen Seite verschoben. Der Ca-, Mg- und anorganische P-Gehalt des Blutes zeigte keine Abweichung von der Norm. Hingegen fanden sie in manchen Fällen die Gesamtbasenkonzentration des Blutes erniedrigt, wahrscheinlich bedingt durch ein Sinken des Na-Gehaltes im Blute. Die Harnreaktion zeigte Lackmus gegenüber kein einheitliches Verhalten. Hingegen fiel die erheblich gesunkene Ammoniakausscheidung im Urin auf, ja in manchen Fällen vermißten sie sogar gänzlich das Ammoniak im Harn. Entsprechend dem Verhalten des Ammoniaks fanden sie ferner die Säureausscheidung im Urin herabgesetzt, auch konnte in schweren Fällen im Urin kein Chlor nachgewiesen werden. Bemerkenswerterweise wurde eine Ketonurie nicht beobachtet. Fast dieselben Beobachtungen sind auch von *Vollmer* und *Serebrijski* mitgeteilt worden. In Übereinstimmung mit den genannten Autoren sahen auch wir in schweren Fällen von Pylorospasmus eine inkompensierte Alkalose. Den Basengehalt des Blutes fanden wir nicht verändert. Dagegen sahen wir eine starke Abnahme des Cl im Blute und eine erhebliche Zunahme der Alkalireserve. Normale Werte ergab die Be-

stimmung des anorganischen P; hingegen fanden wir den Säurerest ausgesprochen vermehrt, ein Hinweis dafür, daß infolge des heftigen Erbrechens organische Säuren im Blute vermehrt kreisen. In der Tat wurde bei Pylorospasmus eine vermehrte Ausscheidung von organischen Säuren im Urin nachgewiesen (*Hottinger*). Wir glauben nicht fehl zu gehen, wenn wir den vermehrten Gehalt des Blutes an organischen Säuren beim Pylorospasmus mit der Alkalose in Zusammenhang bringen. Es handelt sich wahrscheinlich um dieselbe Erscheinung, wie wir dies schon bei der experimentell erzeugten Alkalose kennengelernt haben. Über die chemische Natur dieser organischen Säuren kann nichts Sicheres gesagt werden. Nach den vorliegenden Beobachtungen handelt es sich nicht um Ketosäuren. Auch dürfte sie nicht auf einer vermehrten Milchsäurebildung beruhen. Denn *Hartmann* und *Smith* fanden den Milchsäuregehalt des Blutes beim Pylorospasmus normal.

Fig. 50.



Blutbefunde.
Von *Schiff-Bayer-Karlitz.*

Ein schwer an Pylorospasmus erkranktes Kind hungert natürlich, und wir wissen, daß der Hunger mit einer Acidose einhergeht. Daß beim heftigen Erbrechen es trotzdem zu einer Alkalose kommt, ist ein Hinweis dafür, daß die durch das Erbrechen bewirkte alkalotische Beeinflussung des Säure-Basen-Haushaltes, die durch den Hunger herbeigeführte acidotische Tendenz wesentlich übertrifft. Einer solchen Konkurrenz zwischen Acidose und Alkalose sind wir schon bei der Toxikose begegnet. Bei der Toxikose finden wir auch dann eine Acidose, wenn das Kind heftig erbricht. Bei dieser wird also die durch das Erbrechen herbeigeführte Alkalose durch die acidotisch wirksamen Fakoren unterdrückt.

Es ist verschiedentlich darauf hingewiesen worden, daß beim Pylorospasmus oft eine Hyperacidität zu beobachten ist. Oft wurde sogar von einer Hyperchlorhydrie gesprochen und therapeutisch Magenspülungen mit alkalischen Mineralwässern (Karlbader Mühlbrunnen) vorgeschlagen. *Cowie* geht noch weiter, indem er beim Pylorospasmus täglich 2·5—10 *g* Natrium bicarbonicum verabreicht. Wie man sich auch zu der Frage stellen mag, welche Bedeutung die Alkalose für den Organismus hat, sicher ist jedenfalls das eine, daß wir in der ganzen Pathologie des Säuglingsalters keinen anderen mit einer so schweren Alkalose einhergehenden Zustand kennen, wie den Pylorospasmus. Vom wissenschaftlichen Gesichtspunkte aus ist also die Alkalitherapie nicht nur nicht begründet, sondern direkt kontraindiziert und dies auch in den Fällen, bei welchen angeblich eine „Hyperchlorhydrie" besteht. Die starke Säuerung des Mageninhaltes, die beim Pylorospasmus oft beobachtet werden kann, hat mit einer Salzsäurevermehrung sicherlich nichts zu tun, sondern beruht auf vermehrter Bildung von organischen Säuren, infolge von Zersetzungsprozessen im stagnierenden Mageninhalt. Von *Vollmer* wird mit Recht auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die sich beim Pyloro-

spasmus der chemischen Untersuchung des Mageninhaltes entgegenstellen, und wir teilen durchaus seinen Standpunkt, daß hyperacide Werte beim Pylorospasmus keinen Schluß auf die sekretorische Funktion des Magens zulassen. Nun wurde von manchen Seiten, so auch von *Vollmer,* der Vorschlag gemacht, in der Therapie des Pylorospasmus die Alkalose durch Zufuhr von Salzsäure zu bekämpfen. *Vollmer* geht so vor, daß er zu 600 *g* Frauenmilch, die mit 2% Plasmon versetzt ist (um die Pufferung der Milch zu erhöhen), 30 cm^3 n-H-Cl hinzufügt. Vom Gesichtspunkte der Alkalose und der erheblichen Chlorverluste, die das an schwerem Pylorospasmus erkrankte Kind erleidet, ist die Zufuhr von Salzsäure durchaus begründet. Erfolge habe ich allerdings bisher bei dieser Therapie nicht gesehen. Die Alkalose ist eben nur die Folge und nicht die Ursache des heftigen Erbrechens beim Pylorospasmus.

Ketonämisches Erbrechen.

(Rekurrierendes oder rezidivierendes acetonämisches Erbrechen.)

Charakterisiert ist diese Erkrankung, die meist erst nach dem 3. Lebensjahr[1] zur Beobachtung kommt, dadurch, daß das Kind anscheinend aus vollem Wohlbefinden anfängt, heftig zu erbrechen, wobei die Atemluft reichlich Aceton enthält und im Urin Ketokörper vermehrt ausgeschieden werden. Es kommt zu starken Gewichtsverlusten, der Turgor sinkt, die Augen sind eingesunken und tief umrändert, matt und teilnahmslos liegt das Kind in seinem Bett und macht einen schwerkranken Eindruck. Die erhebliche Wasserverarmung verursacht einen qualvollen Durstzustand, der aber, weil jede Nahrungszufuhr sofort mit Erbrechen beantwortet wird, kaum gestillt werden kann. In der Regel hört dann bereits nach wenigen Tagen das Erbrechen ebenso plötzlich auf, wie es eingesetzt hat und nach kurzer Zeit ist am Kinde nichts mehr zu sehen, was an den schweren Zustand, in dem es wenige Tage zuvor sich noch befunden hat, erinnern würde. Nach einer mehr oder weniger langen Periode des Wohlbefindens kann es dann wieder zu einer Attacke kommen, die dann von der Zeit der Pubertät an endgültig aussetzt.

Manche Beobachtungen scheinen dafür zu sprechen, daß Infekte bei der Auslösung der Anfälle eine gewisse Rolle spielen.

Im ganzen ist aber die Pathogenese der Erkrankung in ein tiefes Dunkel gehüllt. Sicher ist nur nach den vorliegenden Beobachtungen *Hilligers,* die in den letzten Jahren durch *Knöpfelmacher, Joseph* und *Seckel* bestätigt wurden, daß durch Kohlenhydratentziehung und nicht durch vermehrte Fettzufuhr in der anfallsfreien Periode typische ketonämische Anfälle ausgelöst werden können.

Meist wird die Erkrankung mit der Bezeichnung acetonämisches Erbrechen belegt. Die Bezeichnung ist aber falsch, weil im Blute nicht das Aceton, sondern

[1] *Marfan* berichtet über ketonämisches Erbrechen auch beim Säugling.

die Ketosäuren vermehrt sind. Aus diesem Grunde halten wir es für richtiger, einfach von einem ketonämischen Erbrechen zu sprechen.

Es sind verschiedentlich Stoffwechselversuche bei dieser Erkrankung ausgeführt worden. Bei der relativen Seltenheit des Krankheitsbildes ist die Zahl dieser Untersuchungen allerdings nur eine geringe. Auch über das Säure-Basen-Gleichgewicht finden wir nur wenige und unvollständige Angaben.

Rein theoretisch ist auch beim ketonämischen Erbrechen mit einer antagonistischen Beeinflussung des Säure-Basen-Gleichgewichtes zu rechnen, weil Hunger und Wasserverarmung des Körpers mit einer Acidose einhergehen, während heftiges Erbrechen infolge des Säureverlustes zur Alkalose führt. Bis vor kurzem hat man, allerdings nur auf Grund der Ketonurie, beim ketonämischen Erbrechen eine Acidose angenommen. Wie schon erwähnt, braucht aber die Ketose an und für sich über das Säure-Basen-Gleichgewicht nichts auszusagen, da sie sowohl bei Acidose wie auch bei Alkalose vorkommen kann. Auch beim ketonämischen Erbrechen haben wir es also mit einer Konkurrenz von Acidose und Alkalose zu tun.

Wir wollen uns nun den allerdings sehr lückenhaften und spärlichen Angaben zuwenden, die in der Literatur über das Säure-Basen-Gleichgewicht beim ketonämischen Erbrechen vorliegen.

Hilliger, dem wir die ersten exakten Angaben über den Stoffwechsel beim ketonämischen Erbrechen verdanken, fand im Anfall eine stark vermehrte Ammoniakausscheidung im Urin. Sie betrug vor der ketonämischen Attacke ca. 200 *mg*. Am Tage des Anfalles 848 *mg* NH_3 (bestätigt durch *Seckel*). Ferner fanden *Ross* und *Joseph* eine erhebliche Erniedrigung der Alkalireserve des Blutes im Anfall. Auch dieser Befund ist unlängst von *Seckel* bestätigt worden.

Gebundene CO_2 im Blutplasma · Vol.-%

	Im Anfall	Nach dem Anfall
Ross und *Joseph*	34,7	57,0
Seckel, Fall M. J. . . .	35,0	54,0
„ „ R. D. . . .	32,4	69,2

Die erheblich gesteigerte Ammoniakausscheidung im Urin und die herabgesetzte Alkalireserve des Blutplasmas machen es wahrscheinlich, daß der ketonämische Anfall mit einer Acidose einhergeht. Die vermehrte Bildung von Ketosäuren im Anfall berechtigt ferner die Annahme, daß wir es mit einer durch Ketosäuren bedingten Acidose zu tun haben. Leider genügen aber auch die neueren Arbeiten auf diesem Gebiete bei weitem nicht, den modernen methodischen Anforderungen, die uns allein sichere Schlüsse ermöglichen würden. Weder *Joseph* noch *Seckel* berücksichtigten den p_H des Blutes und die Säureausscheidung im Urin. Auch haben sie nicht einmal den Versuch unternommen, durch Bestimmung der Ketokörper im Blute den so gefundenen Wert in Äquivalenz zum Bicarbonatverlust zu setzen. Die einwandfreie Bearbeitung des Säure-Basen-Gleichgewichtes bei ketonämischem Erbrechen wäre um so wünschenswerter, weil es in der Literatur auch nicht an Angaben fehlt, die von einer Alkalose bei dieser Erkrankung berichten

(*Hartmann* und *Smyth, A. Chall*). Ob es sich in diesen Fällen nur um eine Blutalkalose gehandelt hat, ist so lange nicht mit Sicherheit zu beantworten, bis wir nicht in der Lage sind, auch die Acidität der Gewebe zu bestimmen. Vielleicht gehört der vor kurzem veröffentlichte Fall von ketonämischem Erbrechen *Uffenheimers* hierher, bei welchem im Anfall eine starke mechanische und elektrische Übererregbarkeit beobachtet wurde, die nach Abklingen des Anfalles prompt verschwanden.

Eine bemerkenswerte Beobachtung hinsichtlich der Blutzuckerregulation beim ketonämischen Erbrechen, wurde ebenfalls von *Hilliger* gemacht. Er fand nämlich auf der Höhe der Attacke eine Hypoglykämie, die von verschiedenen Seiten bestätigt wurde, obwohl diese nach den Angaben der Literatur immerhin kein obligates Vorkommnis beim ketonämischen Erbrechen zu sein scheint. Unter Umständen kann die Hypoglykämie eine recht erhebliche sein. So fanden *Ross* und *Joseph* im Anfall 37 *mg%*, nach dem Anfall 97% Blutzucker. Wir erwähnen diese Beobachtung zunächst aus dem Grunde, weil man, insbesondere in den letzten Jahren, zwischen Säure-Basen-Gleichgewicht und der Höhe des Blutzuckerspiegels einen Zusammenhang gefunden zu haben glaubt, in dem Sinne, daß bei Acidose der Blutzuckergehalt relativ vermehrt, bei Alkalose dagegen erniedrigt ist (*Morawitz, Elias, Underhill, Toenniessen*). Auch diese Beziehungen dürften in Wirklichkeit viel komplizierterer Natur sein als sie im ersten Augenblick erscheinen. Schon wies *Elias* darauf hin, daß sowohl das saure wie auch das basische Natriumphosphat in größeren Dosen verabreicht, beim Kaninchen eine Hyperglykämie veranlassen. In eigenen Versuchen konnten wir die relative (oft auch absolute) Dursthyperglykämie auch dann nicht ändern, wenn die Exsikkationsacidose durch reichliche Zufuhr von Alkali überkompensiert wurde. Auf keinem Fall ist aus dem Verhalten des Blutzuckers beim ketonämischen Erbrechen ein Schluß auf die Stoffwechsellage erlaubt. Die Hypoglykämie ist nur ein Symptom des Hungers. *Josephs* Untersuchungen sprechen dafür, daß bei Kindern, die an ketonämischem Erbrechen leiden, der Hunger rascher und zu einer stärkeren Hypoglykämie führt als beim gesunden Kontrollkind.

Der häufige Befund von Hypoglykämie beim ketonämischen Erbrechen ist aber auch aus einem anderen Grunde bemerkenswert. Diese Beobachtung war nämlich mit einer der Gründe, daß beim ketonämischen Erbrechen therapeutisch die reichliche Zufuhr von Traubenzucker vorgeschlagen wurde. In der Tat scheint, nach den Angaben der Literatur, diese Behandlung sich bewährt zu haben. Dies ist auch hinsichtlich der Stoffwechselpathologie dieser Erkrankung von Bedeutung, denn sie spricht unzweideutig dafür, daß die Ketose nicht durch eine primäre Störung der Kohlenhydratverwertung, wie z. B. beim Diabetes, bedingt sein kann. So sind vom theoretischen Gesichtspunkte aus jedenfalls von der kombinierten Insulintherapie keine besseren Heilungserfolge zu erwarten als von der alleinigen Zuckerzufuhr. Die wenigen, so von *L. F. Meyer* und *Bamberg* u. a. mitgeteilten Beobachtungen über die günstige Wirkung des Insulins beim ketonämischen Erbrechen, sind nicht beweisend. Keinesfalls ist nach unseren jetzigen Kenntnissen beim ketonämischen Erbrechen ein Insulinmangel

anzunehmen. *Joseph* fand im ketonämischen Anfall nebst der Hypoglykämie eine Abnahme des anorganischen Phosphors im Blute, also dieselbe Erscheinung, die *Schiff* und *Choremis* bei der Hungerglykämie beobachtet haben und die bekanntlich die Insulinhypoglykämie charakterisiert.

Säure-Basen-Haushalt und Epilepsie.

Die Beobachtungen über den Säure-Basen-Haushalt bei der Tetanie haben es nahegelegt, Untersuchungen in dieser Richtung auch bei anderen Krankheiten auszuführen. Die ersten Untersuchungen über das Säure-Basen-Gleichgewicht bei der Epilepsie stammen von *Jarloev*. Wohl haben verschiedene Forscher vorher schon nach dem epileptischen Anfall eine vermehrte Ausscheidung von Harnsäure (*Krainsky*), Phosphorsäure (*Guidi* und *Guerri, Rhode, Masoin*) und Ammoniak (*Rohde*), wie auch eine vermehrte Harnacidität nachgewiesen (*Allers, Blanda, Rohde* u. a.). *Jarloev* war aber der erste, der bei seinen Untersuchungen das präparoxysmale Stadium der Erkrankung ins Auge faßte und eine alkalotische Verschiebung der Blutreaktion vor dem epileptischen Anfall nachwies. Über dieselben Beobachtungen laben ferner *Bisgaard* und *Noervig* berichtet. Sie zeigten, daß der reduzierte NH_3-Wert (*Hasselbalch*), d. h. die NH_3-Zahl, die einem p_H von 5·8 entspricht und welche beim Gesunden nur geringe Schwankungen aufweist, bei Epileptikern im Sinne einer Alkalose verschoben ist. *Bisgaard* und *Noervig* sprechen von einer präparoxysmalen Ammoniakdisregulation. Als Ursache der Epilepsie nimmt *Jarloev* eine Überschwemmung des Organismus mit alkalischen Körpern an, die im Anfall durch die infolge der heftigen Muskelaktion gebildeten Säuren neutralisiert und ausgeschieden werden (postparoxysmale Acidose). Bei an Epilepsie leidenden Kindern hat *Vollmer* den Säure-Basen-Haushalt verfolgt. Er bestimmte die Titrationsacidität des Urins nach *Michaelis* und die [H·] des Urins. *Vollmer* fand fast regelmäßig die Säureausscheidung im Urin progressiv bis zum epileptischen Anfall sinken, so daß die titrierbare Acidität des Harns oft gleich Null gefunden wurde und die [H·] im Harn alkalische Werte aufwies. Nach dem Anfall fand auch *Vollmer* eine vermehrte Säureausscheidung im Urin. *Vollmers* Beobachtungen an epileptischen Kindern stimmen also vollkommen mit denen der nordischen Autoren überein. Präparoxysmal also eine Alkalose, die in postparoxysmalem Stadium in eine Acidose umschlägt. Über solche Beobachtungen bei erwachsenen Epileptikern berichtet ferner *Stuurmann*. Eine weitere Stütze erfuhren diese Beobachtungen durch *Bigwood*, der vor dem epileptischen Anfall die [H·] des Blutes erniedrigt und die Alkalireserve vermehrt gefunden hat. Bedeutungsvoll sind *Bigwoods* Untersuchungen vor allem aus dem Grunde, weil er durch die Bestimmungen der Gesamt-CO_2 des Blutes und der alveolären Kohlensäurespannung die Hyperventilation als Ursache der präparoxysmalen Alkalose ausschließen konnte. Bemerkenswert ist die Angabe aller Autoren, daß die präparoxysmale Alkalose nur bei der genuinen Epilepsie zu beobachten ist, während sie bei den symptomatischen Formen, z. B. bei der *Jackson*-Epilepsie, fehlt. Unspecifisch ist hingegen die post-

paroxysmale Acidose. Sie wurde nach Krämpfen verschiedenster Genese beobachtet.

Die Frage, ob die präparoxysmale Alkalose den epileptischen Anfall auslöst, wurde von *Foerster* einer eingehenden Prüfung unterzogen. Er ließ Epileptiker 10 Minuten hindurch forciert atmen und prüfte fortlaufend die mechanische und elektrische Erregbarkeit. Während beim Gesunden die forcierte Atmung zu der sog. Hyperventilationstetanie führt, fand *Foerster* beim Epileptiker außer den tetanischen Symptomen in etwa der Hälfte der untersuchten Fälle typische epileptische Anfälle auftreten. Hyperventilationsversuche bei der Epilepsie hat auch *F. Mainzer* ausgeführt. Von 14 untersuchten Epileptikern gelang ihm nur bei 2 Patienten auf diesem Wege einen Anfall auszulösen. Die Beobachtung, daß die durch Hyperventilation erzeugte Alkalose nur in einem Bruchteil der untersuchten Fälle den epileptischen Anfall auslöst, spricht also dafür, daß die Alkalose an und für sich keinesfalls als die Ursache des epileptischen Anfalles angesehen werden darf. In diesem Sinne spricht auch die Beobachtung von *Mainzer,* der nach intravenöser Sodainfusion bei Epileptikern keinen Anfall auftreten sah, ferner die von *Frisch* und *Fried,* die den epileptischen Anfall auch in solchen Fällen vermißten, bei welchen es gelang, durch die Hyperventilation eine dekompensierte Alkalose herbeizuführen. Schließlich sei erwähnt, daß schwer epileptische Anfälle auch während einer intensiven Acidosetherapie auftreten können (*Vollmer, O. M. Schloss*). So interessant also auch die Feststellung der angeführten Stoffwechselprozesse bei der Epilepsie ist, so hat die Stoffwechselforschung bis jetzt uns weder in der Erkenntnis über das Wesen der Erkrankung, noch in therapeutischer Hinsicht gefördert. Wenn *Vollmer* die präparoxysmale Alkalose als das krampfauslösende Moment betrachtet, die aber nur bei einer „bestimmten cerebralen Disposition" den Anfall veranlassen soll, so ist dies eigentlich nur eine Umschreibung des Ignoramus und schon aus dem Grunde nicht haltbar, weil ja schließlich auch die Epileptiker an Anfällen leiden, bei welchen durch Hyperventilation solche nicht auszulösen sind. Die cerebrale Disposition zum Krampf muß eben bei einem jeden Epileptiker angenommen werden.

Unabhängig von diesen Forschungen, ja diesen zeitlich vorausgehend, hat in Amerika[1] die Empirie eine Epilepsiebehandlung aufkommen lassen, die im ersten Moment wohl als eine Säuretherapie aufgefaßt werden könnte. Wir meinen die Hungerkuren, die von pädiatrischer Seite für die Behandlung epileptischer Kinder vorgeschlagen wurden. Die in manchen schweren Fällen erzielten, allerdings meist vorübergehenden Erfolge von 8—12tägigen absoluten Hunger, wobei nur die Wasserzufuhr nicht beschränkt wurde, hatte bald dazu geführt, die Stoffwechselwirkung dieser Hungerkuren zu erforschen. Insbesondere haben an epileptischen Kindern *Talbot* und seine Mitarbeiter (*Hoeffel, Shaw, Moriarty*) solche Untersuchungen ausgeführt. Sie fanden natürlich, wie erwartet werden mußte, im Hunger eine Zunahme der $[H^{\cdot}]$ des Blutes und ein Sinken der Alkali-

[1] Nach *Petermann* (J. Am. Med. Ass. 1927, LXXXVIII, 1868) ist die Hungertherapie der Epilepsie von *Guelpa* und *Marie* (Bull. gén. de therap. 1910, CLX, 616) vorgeschlagen und von *Geylin* zuerst ausgeführt worden (Med. Rec. 1921, IC, 1037).

reserve. Ferner fanden sie eine Zunahme der Gesamtsäureausscheidung (also NH_3 + titrierbare Acidität). Es kommt also infolge des Hungers zu einer inkompensierten Acidose, die auf eine vermehrte Bildung von Ketosäuren zurückzuführen ist. Diese Untersuchungen machten bei der Hungerbehandlung der Epilepsie, als den therapeutisch wirksamen Faktor, die Acidose oder die Ketose wahrscheinlich. Um diese beiden Möglichkeiten zu prüfen, wurden weitere Versuche nach beiden Richtungen hin unternommen. Man versuchte eine Acidose in der Form herbeizuführen, daß man den Kindern Salzsäure bzw. Ammoniumchlorid gab und den Einfluß dieser Substanzen auf die epileptischen Anfälle verfolgte. Da sich diese Medikation als unwirksam erwies, so kam man zu der Ansicht, daß die therapeutische Wirksamkeit nicht der Acidose, sondern der vermehrten Bildung von Ketokörpern zuzuschreiben ist. Allerdings muß gleich gesagt werden, daß gegen die Versuche mit HCl und NH_4Cl der Einwand zulässig ist, daß mit diesen Substanzen dem Organismus nicht nur Säure, sondern zugleich auch reichlich Chlor zugeführt wird, daß für den Verlauf der Epilepsie, wie schon längst bekannt, sicherlich nicht gleichgültig sein dürfte.

Eine bemerkenswerte Beobachtung über den Zusammenhang zwischen Ketose und epileptischen Anfällen machte *McQuarrie* unter der Leitung von *Clausen*. *McQuarrie* untersuchte bei ketogener Diät die Acetonausscheidung im Harn sowohl beim Gesunden wie auch beim Epileptiker 2stündig während des ganzen Tages. Er fand, daß das Maximum der Acetonausscheidung nachmittags erfolgt, während das Minimum an Aceton in den Morgenstunden ausgeschieden wird. Interessant ist nun die Beobachtung, daß, wenn trotz der ketogenen Kost epileptische Anfälle auftreten, dieselben beim Kinde in den frühen Morgenstunden zu beobachten sind, also in einer Zeit, wo Ketokörper so gut wie nicht ausgeschieden werden. Um die Bedeutung der Ketose für das Ausbleiben der epileptischen Anfälle weiter zu stützen, wurde noch folgender Versuch gemacht. *McQuarrie* spritzte epileptischen Kindern, die bei ketogener Kost anfallsfrei waren, Insulin und verabreichte hinterher Traubenzucker, mit dem Erfolg, daß sofort ein epileptischer Anfall ausgelöst wurde.

Die Erkenntnis, daß es wahrscheinlich bei der therapeutischen Wirkung auf die Ketose ankommt (*Wilder*[1]) und um die prolongierten Hungerkuren für das Kind erträglicher zu gestalten, wurde aus therapeutischen Gründen bei der Epilepsie eine ketogene Nahrung verordnet. *Peterman* behandelte 37 Kinder, die zum Teil an schwerer Epilepsie litten, mit einer solchen ketogenen Kost. Durchschnittlich bekamen die Kinder etwa 77 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht und die Kohlenhydratzufuhr pro die betrug 10—15 *g*, während Eiweiß nur 1 *g* pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht wurde. Die übriggebliebenen Calorien wurden dann in Form von Fett verabreicht. Mit dem Auftreten der Ketonurie nahm die Zahl der epileptischen Anfälle ab bzw. sie hörten gänzlich auf. Von den 37 so behandelten Kindern verloren 19 gänzlich ihre Anfälle (Beobachtungszeit 4 Monate bis $2^1/_2$ Jahre), bei 13 Kindern kam es zu einer auffallenden Besserung, in 3 anderen Fällen setzten die Anfälle nach 3—8 Monaten wieder ein und bei 2 Kindern versagte die Behandlung. *La Fetra* berichtet über ein

[1] *Mayo*, Clinic Bull. 1921, II, 307.

Kind, das $3^1/_2$ Jahre hindurch die ketogene Kost erhielt und während der ganzen Zeit anfallsfrei blieb. *Helmholz* gibt auf 1 *g* Kohlenhydrat 5—6 *g* Fett in der Nahrung und fand die ketogene Kost auch bei postencephalitischen Epileptikern wirksam. Am letzten Kongreß der amerikanischen Kinderärzte konnte *Helmholz* über 5jährige Erfahrungen bei dieser Therapie berichten. Behandelt wurden 144 epileptische Kinder. In 12 Fällen handelte es sich um symptomatische Epilepsien. Von den 132 Fällen scheiden ferner 17 aus, weil sie nicht genügend lang beobachtet werden konnten und noch 24 andere Kinder, bei welchen die Diagnose Epilepsie nicht mit Sicherheit gestellt werden konnte. So bleiben also 91 Kinder übrig. Von diesen blieb in 42 Fällen (46%) die ketogene Kost gänzlich wirkungslos. Hingegen trat bei 49 Kindern (54%) eine ausgesprochene Besserung ein. Bei 10 Patienten wurden bei der ketogenen Diät, so lange diese Kost verabreicht wurde, keine Anfälle beobachtet. 8 Kinder blieben 6—12 Monate hindurch und 3 Patienten über 1 Jahr lang anfallsfrei. In 18 Fällen konnte 1—4 Jahre lang Anfallsfreiheit erzielt werden und 12 von diesen Patienten bekamen auch bei Übergang zur gewöhnlichen Kost während der ganzen Beobachtungszeit keine Anfälle mehr. Nach *Helmholz* soll die ketogene Kost, insbesondere bei kleinen Anfällen, auffallend gute Resultate ergeben. Sowohl *Peterman* wie auch *Helmholz* betonen, daß die Kinder erst allmählich auf die ketogene Kost übergeführt werden dürfen, weil sie beim plötzlichen Übergang die Nahrungsaufnahme oft verweigern. Über ausgedehnte Beobachtungen verfügt auch *Talbot*, der ungefähr in 30% der behandelten Fälle ein Schwinden der Anfälle gesehen hat.

Nach *Talbot, Metcalf* und *Moriarty* wird die ketogene Kost für Kinder jeden Alters nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Gesamtcalorienbedarf} = 9 \cdot [R(C + P)] + 4\,C + 4\,P.$$

R = Fett : (Kohlenhydrat + Protein)
C = Kohlenhydrat
P = Protein

Der Gesamtcalorienbedarf ergibt sich aus dem Grundumsatz plus 50% und ist aus der Tabelle als bekannt in die Gleichung einzusetzen. Verfasser beginnen mit R = 1·5 : 1 und gehen allmählich auf 3 : 1 und 4 : 1 über. Eiweiß (P) wird 1 *g* pro Kilogramm Körpergewicht gegeben. Der noch unbekannte Kohlenhydratanteil der Nahrung wird aus der Formel errechnet[1].

Frühstück:	Mittagsmahlzeit:	Abendbrot:
60 *g* Obst	Bouillon	25 *g* Gemüse 3%
20 „ Speck	20 *g* Gemüse 20%	25 „ Salat
1 Scheibe Grahambrot	25 „ „ 30%	16 „ Butter
28 *g* Butter	30 „ Salat	Speiseeis
	40 „ Steak	
	44 „ Butter	

[1] Schema einer ketogenen Diät nach *Peterman*, die 15 *g* Kohlenhydrat, 25 *g* Eiweiß und 108 *g* Fett enthält.

Körpergewicht *kg*	Grundumsatz in Cal.		Körpergewicht *kg*	Grundumsatz in Cal.	
	Knaben	Mädchen		Knaben	Mädchen
3	150	150	16	755	710
4	210	220	17	780	735
5	270	285	18	805	760
6	330	350	19	830	780
7	390	405	20	860	805
8	445	460	22	910	855
9	495	500	24	965	900
10	545	540	26	1020	950
11	590	580	28	1070	1000
12	625	610	30	1115	1045
13	660	640	32	1160	1090
14	695	665	34	1200	–
15	725	690	36	1240	–
			38	1275	–

Obwohl Beobachtungen über die ketogene Kost schon in einer recht großen Zahl vorliegen, ist die Frage, auf welchem Wege bei dieser Nahrung und ebenso bei der Hungertherapie die epileptischen Anfälle unterdrückt werden, noch immer nicht mit Sicherheit zu beantworten. Ob es wirklich die Ketokörper sind, von denen man eine anästhesierende Wirkung annimmt, ist noch fraglich. Es darf aber nicht vergessen werden, daß bei der Hungerkur die Chloride aus der Nahrung gänzlich ausgeschaltet sind, und auch bei der ketogenen Kost weniger Chlor als unter normalen Verhältnissen dem Organismus mit der Nahrung zugeführt wird. An die Bedeutung der chlorarmen Ernährung bei der Epilepsie muß umsomehr gedacht werden, weil eine Beobachtung von *Freudenberg* sehr für diese Möglichkeit spricht. *Freudenberg* sah bei einem 14jährigen, an schwerer Epilepsie erkrankten Kind eine deutliche Abhängigkeit der spontanen Anfälle und der Provozierbarkeit der Anfälle von dem Chlorgehalt des Blutes. Chlorarme Nahrung und Zufuhr von Natrium bicarbonicum (das $NaHCO_3$ soll einen Chlorentzug bewirken) führt zu einem niedrigen Chlorgehalt des Blutes. Solange nun der Chlorgehalt des Blutes niedrig gefunden wurde, kann es nicht zu Anfällen kommen. Solche traten aber auf, sobald bei Nahrungsänderung der Chlorspiegel des Blutes in die Höhe ging. Bemerkenswerte Ereignisse zeigte auch der Hyperventilationsversuch, in dem bei vermehrtem Blutchlor die Hyperventilation epileptische Anfälle, während sie bei niedrigem Cl-Gehalt des Blutes eine tetanische Reaktion zur Folge hatte. Das Entscheidende ist also nicht die Alkalose für den epileptischen Anfall, weil hohe Alkalireserve, vermehrte Alkaliausscheidung im Urin und elektrische Übererregbarkeit wochenlang bestehen können, ohne daß es zum epileptischen Anfall kommt.

Wie wenig aber Einzelbeobachtungen hinsichtlich des Stoffwechsels bei der Epilepsie verallgemeinert werden dürfen, zeigt ein ebenfalls eingehend untersuchter Fall *Vollmers*. Hier handelt es sich um einen 6jährigen, an schwerer Epilepsie erkrankten Jungen, dessen Stoffwechsel 2 Monate hindurch verfolgt wurde. Hierbei ergab sich, daß das Kind bei chlorarmer Kost nach Verabreichung von Natrium bicarbonicum oder Kalium aceticum heftige Anfälle bekam,

Datum	Nahrung	Blut NaCl	Serum NaCl	Hyperventilation	Epileptische Anfälle	Bemerkungen
28. IX. – 4. X.	Gemischte, gesalzene Kost	0,568 (5. X.)	0,633 (5. X.)	Anfall nach 1 Minute	Täglich 1 – 3	Urin sauer. Plasma CO_2 68,4 Vol.-%
5. X. – 14. X.	NaCl-arm + 9 g NaBi + 1 g $KHCO_3$	0,38 (1. X.)	0,448 (12. X.)	Nach 7 Minuten Carpopedal-Spasmen und Tetaniegesicht		Urin pH 7,8. Plasma CO_2 75 Vol.-%
15. X. – 27. X.	Gemischte, gesalzene Kost	0,424 (20. X.)	0,51 (20. X.)	Bis 20. X. leichte Tetaniereaktionen	Bis 24. X. keine, dann 3, 1, 7 Anfälle täglich	Urin sauer
28. X. – 13. XI.	NaCl-arm + 9 g NaBi + 1 g $KHCO_3$ täglich	0,38 (6. XI.) 0,38 (13. XI.)	0,42 (13. XI.)	Auch ohne Hyperventilation elektrisch übererregbar. Ab 3. XI. K. ö. Z. 3,5	28. – 31. X., 3, 2, 2, 1 Anfälle, dann keine mehr	Urin pH 8,0 Plasma CO_2 76,2 Vol.-%
13. XI. – 17. XII.	NaCl-arm, ohne NaBi	0,53 (17. XII.)	0,592 (17. XII.)	Anfallsfrei bis 17. XII., dann 1 schwerer Anfall		Urin sauer
17. XII. - 26. XII.	NaCl-arm + 10 g $NaHCO_3$ täglich	0,433 (23. XII.)	0,501 (23. XII.)		Keine Anfälle	Urin alkalisch

Tabelle nach *Freudenberg*.

während diese bei acidotischer Umstimmung des Stoffwechsels verschwanden. Am wirksamsten erwies sich hierbei die Hungeracidose. Die Anfallsverhütung gelang, vom Hunger abgesehen, am sichersten bei einer chlorarmen Kohlenhydrat-Fett-Diät. Bei chlorreicher Nahrung tritt die Bedeutung des Säure-Basen-Gleichgewichtes für die Anfallsentstehung und -verhütung neben der des Chlors zurück. Wir sehen also in den letzterwähnten 2 Fällen erhebliche Differenzen im Stoffwechsel und ein auffallend verschiedenes Verhalten bei der Hervorrufung und Verhütung bzw. der Beseitigung der epileptischen Anfälle.

Fassen wir das bisher Gesagte kurz zusammen, so ergibt sich als gesicherte Tatsache folgendes:

a) Daß vor dem epileptischen Anfall der Stoffwechsel eine alkalotische und nach dem Anfall eine acidotische Richtung aufweist.

b) Daß Überventilation in einer gewissen Anzahl von Fällen einen epileptischen Anfall zur Folge hat.

c) Daß die Hungerkur wie auch die ketogene Kost in ungefähr 30—40% der Fälle für längere Zeit epileptische Konvulsionen zu beseitigen vermag.

Ob der präparoxysmalen Alkalose für das Auftreten des Anfalles eine Bedeutung zukommt, ferner ob die Wirksamkeit der Hungerkuren bzw. der ketogenen Nahrung auf die Acidose, auf die vermehrte Bildung von Ketosäuren oder auf die vermehrte Bildung von Ketosäuren oder auf die Chlorarmut der Nahrung zurückzuführen ist, kann vorläufig noch nicht beantwortet werden.

Säure-Basen-Haushalt bei der Rachitis.

Die Frage, ob die Rachitis mit einer Acidose einhergeht, ist bereits vor vielen Jahren erörtert worden. So hatte schon *Pommer* (1885) die Hypothese aufgestellt, daß die Verkalkung bei der Rachitis aus dem Grunde verzögert ist, weil die herabgesetzte Blutalkalescenz die Kalksalze am Ausfallen verhindert. Untersuchungen in dieser Richtung sind dann von *Stöltzner* (1897) ausgeführt worden. Er untersuchte die Blutalkalescenz bei rachitischen und nichtrachitischen Säuglingen in der Weise, daß er den Gesamtalkaligehalt des hämolysierten Blutes mit $^{n}/_{100}$-Säure in Gegenwart von Lakmoid titrierte. Eine Acidose glaubte *Stöltzner* auf Grund seiner Untersuchungen ablehnen zu müssen, weil er bei rachitischen Kindern dieselbe Streuung der Titrationswerte antraf, wie bei den gesunden. Leider entspricht die Methodik *Stöltzners* nicht den heutigen Anforderungen und so können seine Befunde nicht für oder wider die Acidose verwertet werden. 1905 hat dann *v. Pfaundler* die $[H^+]$ des Blutes bei florider Rachitis elektrometrisch untersucht und fand normale Werte. Aus diesen Beobachtungen darf nach unseren heutigen Kenntnissen nur der Schluß gezogen werden, daß bei der Rachitis keine inkompensierte Acidose vorliegt. Auf Grund klinischer Beobachtungen und theoretischer Überlegungen haben dann *Czerny-Keller* die Vermutung ausgesprochen, daß die rachitische Stoffwechselstörung zu einer Acidose führen müsse und die Stoffwechselversuche, die *Niemann* auf *Czernys* Veranlassung ausführte (1917), sprechen in der Tat bis zu einem gewissen Grade in diesem Sinne. *Niemann* fand nämlich, daß starke Fettzulage zur Nahrung, bei entsprechender Reduktion der Kohlenhydrate beim rachitischen

Kinde eine übermäßig starke Ammoniakausscheidung im Urin veranlaßt. Mit Recht hat *Niemann* aus diesen Beobachtungen auf eine herabgesetzte oxydative Funktion und eine acidotische Tendenz bei florider Rachitis geschlossen.

In neuerer Zeit haben dann die Engländer *Hodgson,* ferner *Symons* und in Deutschland *Freudenberg* und *György* mit dieser Frage sich beschäftigt. Die beiden ersteren verwandten zu ihren Versuchen die *Sellard*-Probe und fanden, daß bei der Rachitis mehr Alkali verabreicht werden muß, um den Harn zu alkalisieren, als beim Nichtrachitiker und schlossen aus dieser Beobachtung auf eine Acidose bei der Rachitis. *György* kam auf Grund der getrennten Harnanalyse nach *Michaelis* zu demselben Ergebnis. Im Gegensatz zur Tetanie fand er bei florider Rachitis eine vermehrte Säureausscheidung. Bemerkenswerterweise nimmt hierbei häufiger die Ammoniakausscheidung zu als die Titrationsacidität, auf alle Fälle ist aber die Gesamtacidität des Urins, also $(A + NH_3)$ gesteigert. *Burgess* und *Osman* haben bei drei florid rachitischen Kindern ebenfalls eine vermehrte Ammoniakausscheidung und erniedrigte Alkalireserve im Blute feststellen können. *György, Kappes* und *Kruse* haben dann in letzter Zeit in 5 Fällen auch den p_H und die Alkalireserve im Blute bestimmt. Sie fanden die $[H^+]$ normal und das Plasma CO_2 in 2 Fällen stark erniedrigt (34·7, 32·9 Vol.-%), während in den drei anderen Fällen die Werte, jedenfalls meiner Erfahrung nach, an der unteren Grenze des Normalen liegen, wenn man nämlich berücksichtigt, daß die Bestimmungen im Januar und Februar, also in einer Zeit vorgenommen wurden, in welcher die Alkalireserve schon physiologischerweise tiefer liegt als im Frühjahr. Auch die Versuche von *Falkenhein* und *Kruse* — sie bestimmten das titrierbare Alkali im Blute nach *Greenwald* und *Lewman* — sprechen dafür, daß bei der Rachitis eine acidotische Richtung des Stoffwechsels vorliegt. Schließlich sei erwähnt, daß Rachitiker im Urin organische Säuren vermehrt ausscheiden (*Hottinger*). Bei Heilung der Rachitis nimmt dann die Säureausscheidung im Urin ab, die Acidose tritt also zurück.

Der Säure-Basen-Haushalt bei der floriden Rachitis ist also durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

Im Blute: p_H normal und
$BHCO_3$ erniedrigt.

Im Urin: vermehrte Säureausscheidung $(A + NH_3)$ und
vermehrte Ausscheidung von organischen Säuren.

Beim Belastungsversuch (vermehrte Fettzufuhr) Neigung zur Ketose.

Demnach hätten wir es also bei der floriden Rachitis mit einem kompensiert acidotischen Zustand zu tun.

Freudenberg und *György* bringen diese Acidose mit einem verlangsamten Stoffwechsel bei der Rachitis in Zusammenhang und glauben hierbei der Hypophosphatämie eine gewisse Bedeutung zuschreiben zu müssen. Denn bekanntlich ist der anorganische Phosphor im Blute bei der floriden Rachitis — wie dies von *Howland* und *Kramer, Iversen* zuerst gefunden und von allen Seiten bestätigt

wurde — erniedrigt, und ferner ist bekannt, daß Phosphate die oxydativen Vorgänge in den Zellen fördern. So könnte also der Mangel an anorganischem Phosphor für die herabgesetzte Stoffwechselintensität bei der Rachitis mitverantwortlich gemacht werden. Allerdings wird diese Ansicht von *Bosányi* mit dem Hinweis abgelehnt, daß Heilung der Rachitis auch ohne Zunahme des anorganischen Phosphors im Blute beobachtet werden kann. Hierzu muß immerhin bemerkt werden, daß dies sicherlich zu den Seltenheiten zählen dürfte.

Es fragt sich nun, welche Bedeutung der Acidose in der Pathogenese der Rachitis zuzuschreiben ist.

Für die Entstehung der rachitischen Stoffwechselstörung kommt der Acidose sicherlich keine Bedeutung zu. Denn

1. führt im Tierversuche Säurezufuhr nicht zu Rachitis,
2. werden Kinder bei acidotischen Zuständen ebenfalls nicht rachitisch,
3. gelingt es nicht, durch Alkalizufuhr die Rachitis zu beseitigen.

Wir können also durchaus nicht *Pritchard* zustimmen, der in der Rachitis nur eine durch verlangsamten Stoffwechsel herbeigeführte chronische Acidose erblickt und diese als die Ursache der Rachitis betrachtet. Nicht die Acidose macht die Rachitis, sondern die rachitische Stoffwechselstörung führt zur Acidose (*György*). Es darf allerdings nicht verschwiegen bleiben, daß es auch auf diesem Gebiete nicht an Widersprüchen fehlt. So berichten *Zucker, Johnson* und *Barnett,* daß sie bei Ratten durch Bicarbonatzufuhr Rachitis erzeugen konnten, und ferner gelang es ihnen, im Tierversuch eine rachitiserzeugende Kost unschädlich zu machen, wenn sie gleichzeitig ein acidotisch wirkendes Salz, Ammoniumchlorid, verabreichten. Bemerkenswert ist schließlich die Angabe von *Flood,* daß mit Salzsäuremilch bei Frühgeburten das Auftreten von Rachitis prophylaktisch verhütet werden kann.

Selbst die Frage, ob bei der Rachitis in der Tat eine acidotische Richtung des Stoffwechsels vorliegt, kann noch nicht als endgültig entschieden betrachtet werden, wenn man die neuesten Beobachtungen von *Bosanyi* berücksichtigt. Dieser Autor fand bei 3 florid rachitischen Kindern normale p_H- und Bicarbonatwerte im Blute, in 2 Fällen fand er eine Acidose und in einem Falle eine Alkalose. Schließlich fand er im Tierversuch bei der experimentellen Rachitis trotz der Hypophosphatämie stets eine Blutalkalose. Diese Widersprüche werden erst aufgeklärt werden können, wenn ein größeres Untersuchungsmaterial vorliegen wird. Dies ist bisher noch nicht der Fall.

Säurezufuhr führt zu Kalkverlusten und diese decalcimierende Wirkung wurde in der letzten Zeit auch therapeutisch nutzbar gemacht zur unblutigen Behandlung von alten rachitischen Knochendeformitäten. *Rabl* geht hierbei so vor, daß dort, wo der Knochen erweicht werden soll, die Extremität energisch gestaut wird und dem Kinde per os als acidotisches Mittel Ammoniumchlorid verabreicht wird. *Rabl* gibt 0·2 *g* Salmiak pro Kilogramm Körpergewicht. Die künstliche Stauung soll den Zweck haben, um Kohlensäure und andere saure Stoffwechselprodukte anzuhäufen, um hierdurch eine lokale Acidose zu erzeugen. Nach 8—18 Tagen sind dann die Knochen so weich, daß man den Knochen biegen und redressieren kann. Hinterher erfolgt dann eine energische antirachitische Behandlung.

Säure-Basen-Haushalt bei der Tetanie.

Italienische Forscher (*Sabbatani, Regoli, Roncoroni*) haben die Beobachtung gemacht, daß Kalkentzug die Erregbarkeit der Gehirnrinde steigert, während Kalkzufuhr sie hemmt. Diese Beobachtungen sind, insbesondere als *Quest* auf *Czernys* Veranlassung die ersten Untersuchungen über den Kalkgehalt des Gehirns bei Kindern ausführte, die unter den Symptomen der Übererregbarkeit zu grunde gegangen waren, für die Tetanieforschung lange Zeit hindurch wegweisend gewesen. Die Beobachtungen *J. Loebs* ermöglichten dann eine exaktere Formulierung dieser Forschungsrichtung. Die Nervenreizung wurde auf Ionenwirkung zurückgeführt. Es ergab sich, daß die einwertigen Kationen Na und K fördernd, die zweiwertigen Ca und Mg hemmend die Nervenerregbarkeit beeinflussen. In diesem Sinne wurde der *Loeb*sche Quotient $\frac{Na + K}{Ca + Mg}$ durch *Aschenheim* u. a. in die Tetanielehre eingeführt. Die nähere Erforschung dieser Verhältnisse wurde aber erst möglich, als es gelang, in kleinen Blutmengen in den verschiedenen Phasen der Erkrankung die Konzentration der erwähnten Kationen zu verfolgen. Diese Untersuchungen, die von amerikanischen Forschern ausgeführt und von vielen Seiten bestätigt wurden, ergaben bei der Tetanie eine Abnahme des Blutkalkes und normale, manchmal sogar vermehrte Werte für Kalium. So schien also die These *Loebs* durch diese Befunde eine Bestätigung erfahren zu haben. Entscheidend für die Nervenerregbarkeit ist also der Quotient $\frac{K}{Ca}$. (Na + Mg können der Einfachheit halber fortgelassen werden, da sie bei der Tetanie keine Abweichung von der Norm zeigen.) Wenn wir den normalen Kalkgehalt des Blutes abgerundet mit 10 *mg%* und den Kaliumgehalt mit rund 20 *mg%* angeben, so ist der Quotient $\frac{K}{Ca} = 2$. Das Ansteigen dieses Quotienten kann nun erfolgen, sowohl durch eine Zunahme des Zählers wie auch durch die Abnahme des Nenners. Gleichgültig aber, auf welchem Wege auch der Quotient ansteigt, ist nach der Formel *Loebs* eine Zunahme der Nervenerregbarkeit zu erwarten. Daß das Kalium die Erregbarkeit erregbarer Gewebselemente steigert, ist auch in der letzten Zeit einwandfrei bestätigt worden (*Nothmann* und *Wagner, S. G. Zondek*). *Freudenberg* und *Behrendt* haben sogar im Selbstversuch nach Injektion von Kaliumsalzen in die Arteria radialis das *Trousseau*-Phänomen beobachten können.

So bestechend im ersten Moment die Theorie der Abhängigkeit der Erregbarkeit vom Quotienten $\frac{K}{Ca}$ ist, und so einfach sie im Modellversuch auch demonstriert werden kann, so ist ihre Anwendung für die Tetanielehre bei weitem nicht voll befriedigend. Vor allem aus dem Grunde nicht, weil wir niedrige Serumkalk- und normale Kaliumwerte nicht nur bei der Tetanie, sondern auch bei anderen Erkrankungen vorfinden, ohne daß seitens des Nervensystems oder der Muskulatur Übererregbarkeitserscheinungen zu beobachten wären.

Eine neue Wendung nahm die Tetanielehre, als es *Wilson, Stearns* und *Janney* (1915) gelang, die parathyreoprive Tetanie des Hundes durch Säurezufuhr zu mildern und durch Alkaliverabreichung zu verschlimmern. Diese Forscher haben auf Grund ihrer Versuche somit die Alkalosetheorie in die Tetanie-

lehre eingeführt. *Howland* und *Marriott* haben dann auch bei der infantilen Tetanie nach Zeichen der Alkalose gefahndet. Dieser Nachweis ist ihnen allerdings nicht gelungen, trotzdem glauben sie in der Alkalose einen tetanigenen Faktor erblicken zu müssen, weil nach Zufuhr von $NaHCO_3$ bei acidotischen Zuständen des Kindes, wohl infolge von Überdosierung, sie manchmal Krämpfe auftreten sahen. (Durch *Henderson* nicht bestätigt.) Den wesentlichsten Anstoß für diese Forschungsrichtung gaben dann die Beobachtungen von *Grant* und *Goldmann* über die Atmungstetanie. *Grant* und *Goldmann* haben eindeutig den Nachweis erbracht, daß längere Zeit ausgeführte forcierte Atmung zur Tetanie führt, ferner konnten sie zeigen, daß diese Hyperventilationstetanie mit einer Alkalose einhergeht. Der p_H des Blutes ist nach der alkalischen Seite verschoben; die CO_2-Spannung des Blutes ist erniedrigt, der Harn reagiert alkalisch, die Säureausscheidung im Urin ist also erniedrigt, ebenso ist auch die Ammoniakausfuhr im Harn herabgesetzt. Als dann Tetanie und Alkalose beim experimentellen Pylorusverschluß wie auch beim Menschen infolge anhaltenden Erbrechens beobachtet wurde — Magentetanie — (*McCann, McCallum* u. a.), lag es nahe, die Frage aufzuwerfen, ob nicht alle ätiologisch verschiedenen Tetanieformen einer Alkalose ihre Entstehung verdanken.

Die Frage, ob die Tetanie des Kindes mit einer Alkalose einhergeht, ist dann auf breiter Basis von *Freudenberg* und *György* untersucht worden. Mittels der getrennten Titration nach *Michaelis* haben sie feststellen können, daß bei der Tetanie des Kindes die Säureausscheidung im Urin herabgesetzt ist. Aus diesem Befund wurde auf eine alkalotische Stoffwechselrichtung bei der infantilen Tetanie geschlossen und für die Richtigkeit dieser Annahme wurden auch die guten therapeutischen Erfolge, die bei Zufuhr von Salzsäuremilch (*Scheer*) und nach Ammoniumchlorid (*Freudenberg* und *György*) beobachtet werden konnten, ins Feld geführt.

Wir haben bereits erwähnt, daß bei den meisten Tetanieformen der Kalkgehalt des Blutes herabgesetzt ist. Ferner haben wir darauf hingewiesen, daß diese Hypocalcämie allein nicht ausreicht, um die Übererregbarkeitserscheinungen befriedigend zu erklären. Denn wir finden Hypocalcämie auch ohne Tetanie und anderseits ist uns eine Tetanieform bekannt, die Überventilationstetanie, bei welcher der Kalkgehalt des Blutes normale Werte aufweist. Die bei manchen Tetanieformen evident nachgewiesene Alkalose führte nun dazu, nach Beziehungen zwischen Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes und dem Kalkstoffwechsel zu fahnden. Diesen Weg beschritten *Freudenberg* und *György* zunächst in der Weise, daß sie im Modellversuch die Kalkbindung an die Gewebskolloide studierten. Diese Untersuchungen ergaben:

Ca wird bei sinkender $[H^{\cdot}]$ vermehrt an amphotere Kolloide gebunden.

Ca-Ionen verdrängen einwertige Ionen aus ihren Verbindungen mit amphoteren Kolloiden.

Die Ca-Bindung nimmt mit zunehmender Ca-Ionen-Konzentration zu.

In Gegenwart von PO_4-Ionen setzt sich die Ca-Verbindung mit dem Knorpelkolloid zum komplexen Ca-Kolloidphosphat um.

Die Ca-Bindung an das Kolloid (Gehirn) wird durch folgende Anionen gehemmt: Po_4, $CH_3 \cdot COO$, NO_3, HCO_3.

Auch Substanzen mit freier NH_2-Gruppe hemmen die Ca-Bindung an Kolloide (Aminosäure, Polypeptide, Amine, Methylamin, Guanidin, Kreatin, Betain, Harnstoff, Ammoniumsalze).

Die Ca-Bindung im Körper wird reguliert in erster Linie durch die CO_2-Spannung im Blute, ferner durch das Bicarbonat und Phosphat und schließlich durch die erwähnten organischen Substanzen.

Der Kalk kommt im Organismus in drei verschiedenen Formen vor[1]. Als undissoziiertes Calciumprotein, als undissoziiertes Ca-Salz und als Ca-Ion. Da die biologische Wirksamkeit nur den Ca-Ionen zukommt, so kann für die Erregung und Hemmung nicht der Kalk als solcher, sondern nur die Konzentration an Ca-Ionen bestimmt sein. Da im Gewebe der Kalk überwiegend in Form von Ca-Protein vorliegen dürfte, während die Gewebsflüssigkeit alle Formen des Kalkes enthält, haben *Freudenberg* und *György* folgendes Schema aufgestellt:

Blut		Gewebe
Ca-Kolloid	Ca-Ion	Ca-Kolloid
1	2	3

Zwischen 1 + 2 und 2 + 3 bestehen nun dynamische Gleichgewichte. Eine jede Störung dieser Gleichgewichte, die dazu führt, daß die Calciumionenkonzentration abnimmt, veranlaßt das Auftreten von Übererregbarkeitserscheinungen. Je nach dem Orte der primären Störung dieser Gleichgewichte sprechen *Freudenberg* und *György* von einer Blut- und einer Gewebstetanie.

Die Heranziehung der von *Rona* und *Takahashi* aufgestellten Formel schien nun eine exakte Formulierung des Zusammenhanges zwischen Calciumionenkonzentration und Stoffwechselrichtung zu ermöglichen.

$$Ca^{++} = k \cdot \left(\frac{H^+}{HCO_3^-}\right).$$

Diese Formel besagt, daß die Ca-Ionenkonzentration eine Funktion der H^+ und der HCO_3'-Ionenkonzentration ist. Bei konstanter $[H^+]$ nimmt die $[Ca^{++}]$ mit steigendem Bicarbonatgehalt ab, mit sinkendem zu.

Folgende Momente ließen die Heranziehung dieser Gleichung für die Tetanielehre begründet erscheinen:

1. Die alkalotische Stoffwechselrichtung bei der Tetanie.

2. Weil nach Hyperventilation eine typische Tetanie auftritt, obwohl der Blutkalkgehalt nicht sinkt.

3. Weil trotz der Hypocalcämie und normalem Kaliumgehalt des Blutes keine Übererregbarkeitserscheinungen auftreten, wenn eine Acidose vorliegt (schwere Nephritis).

4. Weil Säurezufuhr die Tetanie günstig beeinflußt. Es können sogar bei dieser Behandlung die tetanischen Erscheinungen in manchen Fällen zum Schwinden gebracht werden, obwohl der Kalkgehalt des Blutes noch erniedrigt ist.

---

[1] Über die 4. Zustandsform s. *Michaelis, Klinke* (Literatur).

György hat dann, weil bei der Tetanie eine relative Vermehrung des anorganischen Phosphors im Blute vorliegt, und das HPO_4'' kalkentionisierend wirkt, die Formel *Ronas* durch Einbeziehung des sekundären Phosphates erweitert. So würde die

$$Ca^{++} = k \cdot \left(\frac{H^+}{HCO_3^- \cdot HPO_4^{--}}\right)$$

Bevor wir weitergehen, muß zunächst die Frage behandelt werden, ob die Formel *Ronas* für die hier in Rede stehende Frage auch tatsächlich anwendbar ist. Berechtigt wäre dies nämlich nur in dem Falle, wenn sowohl gewisse theoretische Bedingungen, auf die wir noch zu sprechen kommen werden, erfüllt wären und ferner, wenn auch die chemische Analyse bei der Tetanie des Kindes den Anforderungen der Gleichung entsprechende Werte ergeben würde.

Die [H·] des Blutes bei der Tetanie.

Normale Werte fanden: *v. Bókay, Holló* und *Weiss, György, Kappes* und *Kruse, Drucker, Schiff*[1].

Alkalotische p_H-Werte fand *Turpin* (zit. nach *Drucker*). Bei der kindlichen Tetanie fand er gegenüber dem Normalwert von p_H 7·32—7·39 solche von p_H 7·44—7·46. Da aber nach *Drucker* aus der Arbeit *Turpins* nicht zu ersehen ist, ob die Kontrollwerte eigenen Beobachtungen entsprechen, es vielmehr sogar wahrscheinlich erscheint, daß sie der Literatur entnommen sind, so kann den Beobachtungen *Turpins* kein Wert beigelegt werden.

Tabelle nach *György-Kapes* und *Kruse.*

Fall	8	pH 7·36	Laryngospasmus	Fall	15	pH 7·41	Laryngospasmus
„	9	„ 7·43	„	„	16	„ 7·46	„
„	10	„ 7·47	Eklampsie	„	17	„ 7·44	„
„	11	„ 7·51	Laryngospasmus	„	18	„ 7·37	Laryngospasmus und Carpopedalspasmen
„	12	„ 7·42	Latente Tetanie				
„	13	„ 7·40	Laryngospasmus	„	19	„ 7·37	Laryngospasmus
„	14	„ 7·35	„	„	20	„ 7·48	Carpopedalspasmen und Herter

Gesunde Kontrollkinder:

pH 7·42	pH 7·41	pH 7·38	pH 7·37	pH 7·42
„ 7·37	„ 7·38	„ 7·40	„ 7·40	„ 7·46

pH Mittelwert bei Tetanie 7·43.
pH Mittelwert beim Gesunden 7·40.

Druckers Beobachtungen:

Tetanie	Gesund	Tetanie	Gesund	Tetanie	Gesund
pH 7·31	pH 7·29	pH 7·50	pH 7·45	pH 7·47	pH 7·41
„ 7·34	„ 7·39	„ 7·38	„ 7·37	„ 7·38	„ 7·41
„ 7·42	„ 7·37	„ 7·47	„ —	„ 7·43	„ —
„ 7·45	„ 7·39	„ 7·44	„ 7·41	„ 7·38	„ 7·50
„ 7·39	„ 7·39	„ 7·37	„ 7·38	„ 7·41	„ —
„ 7·37	„ 7·39	„ 7·40	„ 7·40	„ 7·41	„ 7·32
„ 7·34	„ —	„ 7·30	„ 7·42	„ 7·35	„ 7·39
„ 7·37	„ 7·43	„ 7·40	„ 7·47	„ 7·46	„ 7·43
„ 7·43	„ 7·42	„ 7·40	„ 7·41	„ 7·45	„ —
„ 7·36	„ 7·40	„ 7·37	„ 7·42		

pH Mittelwert im Stadium der Tetanie 7·40.
pH Mittelwert nach Schwinden der tetanischen Symptome 7·40.

[1] Nicht veröffentlichte Beobachtungen.

Kurz zusammenfassend ergibt sich somit, daß bei der kindlichen Tetanie die [H·] des Blutes sich normal verhält. Wenn auch in manchen Fällen dem Normalen gegenüber geringfügige Verschiebungen nach der alkalischen Seite vorliegen, so zeigen die Untersuchungen *Druckers*, daß leichte Verschiebungen der [H·] auch nach der sauren Seite hin vorkommen können.

$BHCO_3$ des Blutes.

Erniedrigte Werte fanden: *Calvin* und *Borowsky*, *Rohmer* und *Woringer*, *Holló* und *Weiss*, *György*, *Kappes* und *Kruse*, *Drucker*.

Die Herabsetzung der Alkalireserve ist nur eine geringe. So fand *Drucker* im tetanischen Stadium 41·2 Vol.-% CO_2, nach Abklingen der Übererregbarkeitserscheinungen 45·3%.

Normale Werte fanden *Bókay*, *Anderson* und *Graham*. Ich selbst fand im Stadium der Übererregbarkeit sowohl normale wie auch leicht herabgesetzte Werte.

Im ganzen und großen besteht also bei der Tetanie des Kindes eine leichte Herabsetzung der sog. Alkalireserve.

Der anorganische Phosphor des Blutes.

Ansteigen des anorganischen Phosphors beim Auftreten der Tetanie.
Tabelle nach *Freudenberg* und *György*.

Autor	Datum	Klinischer Befund	Ca	P
1. *A. F. Hess*	8. III.	Unkomplizierte Rachitis	12 5	3·5
	22. V.	Tetanie	7·55	4·0
2. *György*	3. XI.	Normal	10·5	5·7
	3. XII.	„	9·3	5·3
	6. I.	Unkomplizierte Rachitis	9·5	4·0
	31. I.	„ „	8·8	3·4
	I. III.	Tetanie	7·9	4·4
3. *György*	5. XI.	Normal	10 2	5·4
	3. XII.	„	9·6	5·4
	5. I.	beginnende Rachitis	9·4	4·4
	31. I.	Rachitis	9·1	2·6
	2. III.	Tetanie	8·3	4·0
4. *Freudenberg*	26. I	Rachitis, latente Tetanie	7·4	3·5
	14. II.	Fieber. Manifeste Tetanie	7·6	4·5
5. *Freudenberg*	14. I.	Unkomplizierte Rachitis	10·8	2·8
	2. II.	Latente Tetanie	9·5	3·6
		„ „	10·0	4·2

Der anorganische Phosphor des Blutes ist also bei der Tetanie annähernd normal, in einigen Fällen auch vermehrt. Wenn man bedenkt, daß die Tetanie meist nur bei rachitischen Kindern vorkommt, und daß die Rachitis mit herabgesetzten anorganischen Phosphorwerten im Blute einhergeht, so ist es ohneweiters berechtigt, die annähernd normalen Phosphorwerte bei der Tetanie als relativ vermehrt zu betrachten.

Die Formel:

$$Ca^{++} = \frac{H^+}{HCO_3^- \cdot HPO_4^{--}}$$

würde also erfordern, eine Zunahme des HCO_3' und des HPO_4'' bei normalem oder vermehrten p_H des Blutes. Die Analyse ergibt demgegenüber:

normale $[H^+]$ des Blutes,
Abnahme des HCO_3' und
annähernd normale Werte für anorganischen P.

Diese Befunde sprechen dafür, daß aus dem Verhalten der H^+, des HCO_3' und des anorganischen P bei der Tetanie nicht auf eine Abnahme der Calciumionenkonzentration geschlossen werden darf.

Es fragt sich nun, ob die Gleichung *Ronas* auf die Verhältnisse in vivo überhaupt angewendet werden darf.

Alkalose und Calciumionenkonzentration.

Gegen die Anwendbarkeit der Formel *Ronas* auf die Blutflüssigkeit haben sich bereits verschiedene Forscher ausgesprochen (*Maiweg, Holló, Jendrassik*). Diese Einwände lassen sich kurz in folgendem zusammenfassen: Die Gleichung *Ronas,* die aus dem Massenwirkungsgesetz abgeleitet ist, ist nur in dem Falle gültig, wenn der gelöste Kalk in Berührung und im stabilen Gleichgewicht mit dem entsprechenden Bodenkörper ($CaCO_3$) steht. In übersättigten wie auch in ungesättigten Lösungen kann aus der Formel natürlich die Calciumionenkonzentration nicht berechnet werden. Da diese experimentellen Bedingungen für die Blutflüssigkeit aber nicht zutreffen, experimentelle Belege fehlen jedenfalls hierfür, und im Blutserum mehr dyalisierbarer Kalk gefunden wurde als der Gleichung entspricht, so muß angenommen werden, daß das Serum eine metastabile Kalklösung darstellt, und aus diesen Gründen ist es klar, daß die Formel *Ronas* auf die Blutflüssigkeit quantitativ, mathematisch nicht anwendbar ist.

Die Frage, ob die Calciuminonenkonzentration auch ohne Bodenkörper entsprechend der Gleichung *Ronas* sich einstellt, ist von *Jendrassik* untersucht worden. Er fand durch Leitfähigkeitsuntersuchungen, daß in bicarbonathaltigen physiologischen Lösungen die Calciumionenkonzentration zwar auch ohne Bodenkörper abnimmt, daß diese Abnahme aber nur sehr langsam erfolgt und gewöhnlich kleiner ist als sie entsprechend der Gleichung sein müßte.

Um die These zu stützen, daß es bei der Tetanie nur auf die Calciumionenkonzentration ankommt, haben dann *Freudenberg* und *Budde* in Modellversuchen, wie auch in der Blutflüssigkeit, unter verschiedenen Bedingungen die Calciumionenkonzentration direkt nach der Methode von *Brinkmann* und *van Dam* bestimmt. Die Methode beruht darauf, daß diejenige Oxalatmenge gemessen wird, die, einer Calciumlösung zugesetzt, die erste wahrnehmbare Trübung hervorruft. Dieser Punkt entspricht dem Löslichkeitsprodukt des Calciumoxalates, das eine Konstante darstellt ($[Ca^{++}] \cdot [C_2O_4^{--}] = K$). Auf dieser Grundlage kann aus der verbrauchten Menge Oxalates die Calciumionenkonzentration berechnet werden. Von diesen Untersuchungen sei hier nur der wichtige Befund hervorgehoben, daß Substanzen mit freier NH_2-Gruppe, wie

Aminosäuren und Harnstoff, die Calciumionenkonzentration von Salzlösungen herabsetzen. Bei niedriger Gesamtkalkmenge bewirkt die Gegenwart von Glykokol in allen Reaktionsstufen, daß erheblich weniger Calciumionen in der Lösung vorhanden sind, als der Berechnung entspricht. Da nun im Reststickstoff des Blutes solche Stoffe vorliegen, so kann im Blute nicht diejenige Calciumionenkonzentration bestehen, die sich aus der $H^{\cdot}$, HCO_3' und HPO_4'' ergibt, sondern eine geringere.

Fassen wir das Gesagte kurz zusammen, so ergibt sich:

1. Daß die Anwendung der Formel *Ronas* auf die Blutflüssigkeit nicht zulässig ist, weil sie den quantitativen Anforderungen nicht entsprechen kann.

2. Daß die Gleichung für die Blutflüssigkeit auch qualitative Ansprüche nicht erfüllt, denn bei normaler $H^{\cdot}$ des Blutes und erniedrigter Alkalireserve, wie dies bei der infantilen Tetanie der Fall ist, kann, wie dies kürzlich auch *Freudenberg* und *György* selbst zugeben, auf die Abnahme der Calciumionenkonzentration nicht geschlossen werden.

Und so kommen wir schließlich zur Besprechung der Frage, welche pathogenetische Bedeutung der Alkalose bei der infantilen Tetanie zuzuschreiben ist.

Alkalose und Tetanie.

Nach den angeführten Beobachtungen ist das Säure-Basen-Gleichgewicht bei der infantilen Tetanie durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

Im Blut durch normale p_H-Werte und erniedrigte Alkalireserve,

im Urin durch herabgesetzte Säureausscheidung. (Von *Drucker* allerdings bestritten.)

Rohmer und *Drucker* schließen aus diesen Blutbefunden auf eine kompensierte Acidose bei der infantilen Tetanie. Demgegenüber wird von *Freudenberg* und *György* mit Recht hervorgehoben, daß eine solche Schlußfolgerung nicht ohneweiters zulässig sei, weil Abnahme der Alkalireserve bei normalem p_H sowohl eine kompensierte Acidose wie auch eine kompensierte Alkalose bedeuten kann. Ist doch bekannt, daß bei der Atmungstetanie eine Alkalose besteht, obwohl bei dieser die Alkalireserve abnimmt und der p_H des Blutes zunächst unverändert ist. Bei normaler p_H ist also der Blutbefund (Alkalireserve) nicht ohneweiters zur Entscheidung der Frage, ob eine Acidose oder eine Alkalose vorliegt, zu verwerten. Es muß vielmehr auch die Gewebskomponente mit berücksichtigt werden und hierfür ist die Verfolgung der Säureausscheidung im Urin nach *Freudenberg* und *György* bedeutsamer als die alleinige Berücksichtigung der Blutwerte. Da nun bei der kindlichen Tetanie die Säureausscheidung im Harn herabgesetzt ist und die Säuretherapie sich als wirksam erweist, so schließen die gesamten Autoren auf eine kompensierte Alkalose bei der Tetanie des Kindes und machen für diese die Übererregbarkeit des Atemcentrums verantwortlich.

Eindeutig ist die Alkalose bei der Hyperventilationstetanie und der Magentetanie erwiesen. Es erhebt sich somit die Frage, welche Bedeutung der Alkalose bei der Entstehung der tetanischen Symptome zuzuschreiben ist. Für die Atmungstetanie glaubte man in der Tat, die Alkalose verantwortlich machen zu dürfen, weil bei Einatmung von CO_2-haltiger Luft die Tetanie ausbleibt (*Hill* und *Flack*,

Grant und *Goldmann, Porges* und *Adelsberg*). *Tezner* sah im Tierversuch ein Sinken und Steigen der elektrischen Erregbarkeit, je nachdem das Säure-Basen-Gleichgewicht nach der sauren oder alkalischen Seite verschoben wurde. Auch wurde gesteigerte elektrische Erregbarkeit von verschiedenen Forschern nach $NaHCO_3$-Infusionen im Tierversuch beobachtet (*Denis* und *Meysenburg, Morris, Tezner*), die allerdings von *Elias* nicht bestätigt wurde. Bemerkenswert sind die Beobachtungen von *Holt, Striegel* und *Perlzweig*. Sie haben Hunden 0·15 n-NaOH und in anderen Versuchen mit Natronlauge isotonisch gemachte Calciumhydroxydlösung infundiert. Sie vermißten hierbei jegliche tetanische Reaktion, obwohl der p_H des Blutes um 0·3—0·5 zunahm.

Zeit	Bemerkungen	K. S.	K. Ö. K. S. T.	A. S.	A. Ö.	PH	Ca	CO_2
12·35						7·48	10·7	44·0
	0,15 n-NaOH							
12·39	Infusion begonnen							
12·56	500 *cm³* gegeben, dann unterbrochen.	2·2	>1·00	7·8	>10·0			
12·58						7·65	8·9	6·28

Bei denselben p_H-Werten des Blutes, wie bei der NaOH-Infusion, kam es dagegen zur Tetanie, wenn die Alkalose durch Einspritzung von $NaHCO_3$ herbeigeführt wurde. In anderen Versuchen wiederum haben sie Hunden, die durch Bicarbonat tetanisch gemacht wurden, Natronlauge infundiert, mit dem überraschenden Resultat, daß hierdurch die Tetanie beseitigt wurde, obwohl der p_H des Blutes noch stärker anstieg, die Alkalose also zunahm. So schließen die Autoren aus ihren Versuchen, daß „die Alkalose an sich keine Tetanie hervorruft". Nachdem bei Menschen bei aus therapeutischen Gründen erfolgten Bicarbonatinfusionen das Auftreten von tetanischen Symptomen beobachtet wurde — wohl infolge der Überdosierung — (*Harrop, Bum, Tilleston, Howland* und *Marriott, J. L. Morse*), sind Bicarbonatversuche auch aus experimentellen Gründen an Menschen ausgeführt worden. *Frank, Nothmann* und *Wagner* sahen nach Zufuhr von 40 *g* $NaHCO_3$ eine leichte Steigerung der elektrischen Erregbarkeit, während *Holló* und *Weiss* bei Erwachsenen nach reichlicher Zufuhr von Natrium bicarbonicum per os trotz starker Zunahme des p_H im Blute keine tetanischen Erscheinungen beobachten konnten. Ähnliche Versuche bei Kindern mit negativem Ergebnis wurden von *Jeppson, Henderson* und *Tezner* mitgeteilt. Allerdings konnte *Tezner*, wenn er das Bicarbonat längere Zeit hindurch verabreichte, bei einigen Kindern die Zunahme der elektrischen Erregbarkeit feststellen. Hingegen sah *J. L. Morse* bei einem 10jährigen, an Pyurie leidenden Mädchen nach Zufuhr von $NaHCO_3$ (45 *g* in 5 Tagen) typische Tetanie auftreten, die nach Aussetzen der Alkalizufuhr prompt verschwand.

Fassen wir das Gesagte kurz zusammen, so sprechen die allerdings nicht ganz übereinstimmenden Beobachtungen dafür, daß die Alkalose unter bestimmten Bedingungen zwar Übererregbarkeitssymptome herbeiführen kann, daß sie aber an und für sich nicht ausreicht, um das Auftreten von Tetanie zu erklären. Manches spricht dafür, daß die zur Alkalose

führenden qualitativen Vorgänge im Stoffwechsel für die Entstehung der Tetanie eine wesentlich bedeutsamere Rolle spielen als der quantitative Faktor, d. h. der Grad der Alkalose.

Die Phosphattetanie.

Schon frühere Untersuchungen haben es wahrscheinlich gemacht, daß bei der Tetanie auch eine Störung des Phosphatstoffwechsels vorliegt. So fand *Greenwald* bei der parathyreopriven Tetanie Phosphorretention und eine Zunahme des säurelöslichen Phosphors im Blutserum. *Einger* sah Tetanie im Tierversuch nach Injektion von tertiärem und sekundärem Phosphat, nicht aber nach Zufuhr des sauren Salzes (NaH_2PO_4). Die tetanigene Wirkung des sekundären Natriumphosphates wurde von verschiedenen Seiten bestätigt (*Jeppson, Klercker, Nothmann* und *Guttmann, György* und *Wilkes, Gens*). Doch gibt es auch hier widersprechende Beobachtungen. So sah *Jeppson* beim Kinde nach Verabreichung von sekundärem Phosphat Übererregbarkeitserscheinungen, während andere (*Rohmer-Woringer*) solche nur bei latent oder manifest tetanischen Kindern beobachtete. Hingegen konnten *Calvin* und *Borowsky* weder bei gesunden noch bei an Rachitis oder Tetanie erkrankten Kindern von der tetanigenen Wirkung des sekundären Phosphates sich überzeugen.

Während die Mehrzahl der Autoren nur dem sekundären PO_4 eine tetanigene Wirkung zuschreibt, glauben manche, wie zuletzt *Drucker,* auch nach Verabreichung von primärem Phosphat Übererregbarkeitserscheinungen beobachtet zu haben. Allerdings wird von *Freudenberg* und *György* darauf hingewiesen, daß Drucker zur Erzeugung der Übererregbarkeit vom primären Salz mehr als das Doppelte als vom sekundären Phosphat verabreichen mußte und ferner, daß die kritische Betrachtung seiner Versuchsergebnisse nicht in Einklang mit den daraus gezogenen Schlußfolgerungen steht.

Für die Sonderstellung des primären Phosphates spricht die einwandfreie Beobachtung von *Adelsberg* und *Porges*, daß nach Verabreichung des primären Salzes (NaH_2PO_4) bei Erwachsenen die tetanischen Symptome beseitigt werden, ein Befund, der bei der Tetanie des Kindes durch *György* bestätigt werden konnte.

Auch bei der infantilen Tetanie ist mit einer Störung des Phosphatstoffwechsels zu rechnen. Jedenfalls spricht das Verhalten des anorganischen Phosphors im Blutserum in diesem Sinne. Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß bei der Rachitis der Gehalt des Blutes an anorganischem Phosphor erniedrigt ist. Hingegen fanden amerikanische Forscher bei der infantilen Tetanie annähernd normale, manchmal sogar auch leicht vermehrte Phosphorwerte im Blutserum (*Iversen* und *Lenstrup, Kramer* und *Tisdall, Howland, Hess* und Mitarbeiter). Diese Beobachtungen wurden von verschiedenen Nachuntersuchern bestätigt, so daß an der Richtigkeit dieser Angaben nicht gezweifelt werden kann.

Durchschnittswerte nach *Freudenberg* und *György*:

Gesunder Säugling	Anorganischer Phosphor	5·1 *mg%*
Rachitis	„ „	3·1 „ „
Latente Tetanie	„ „	4·5 „ „
Manifeste Tetanie	„ „	5·0 „ „

Es ist somit durchaus berechtigt, von einer relativen Phosphatvermehrung bei der infantilen Tetanie zu sprechen (*György*).

Auf welchem Wege das sekundäre Phosphat die tetanigene Wirkung entfaltet, ist vorläufig noch nicht zu beantworten. *Binger* hat bereits die Beobachtung gemacht, daß nach Zufuhr von sekundärem Phosphat der Kalkgehalt des Blutes sinkt und so glaubte man, daß für diese tetanischen Erscheinungen die durch die Phosphatenie veranlaßte Hypocalcämie verantwortlich zu machen ist. Da aber der Blutkalk auch nach Zufuhr von primärem Phosphat abnimmt, also nach Verabreichung einer Substanz, von der wir sonst eine antitetanische Wirkung sehen, so kann die erregbarkeitssteigernde Wirkung des PO_4 keinesfalls mit der Hypocalcämie erklärt werden. *Freudenberg* und *György*, wie auch *György* und *Wilkes*, die ebenfalls nur dem sekundären Phosphat eine tetanigene Wirkung zuschreiben, glauben, daß diese mit der Kalkentionisierung durch das HPO_4'' zusammenhängt. Auch diese Hypothese kann nicht, jedenfalls nicht auf Grund der Gleichung *Ronas*, mit den Analysenwerten, die bei der kindlichen Tetanie gefunden wurden, in Einklang gebracht werden. Immerhin kann dem Satz, daß eine Phosphatvermehrung bei Alkalose einen stärkeren tetanigenen Reiz darstellt, als eine solche ohne Alkalose (*Freudenberg* und *György*), auf Grund der angegebenen experimentellen Belege zugestimmt werden.

Zusammenfassend ergibt sich also, daß

1. sowohl primäres wie auch sekundäres Phosphat eine Hypocalcämie herbeiführt,
2. daß eine tetanigene Wirkung wahrscheinlich nur dem sekundären Phosphat zukommt,
3. daß das primäre Phosphat der Tetanie entgegenwirkt.

Neutralsalze mit acidotischer Wirkung.

Haldane gebührt das Verdienst, von manchen Neutralsalzen nachgewiesen zu haben, daß sie im Organismus eine Säurewirkung entfalten. Aus praktischen Gesichtspunkten können diese Salze am besten in 3 Gruppen eingeteilt werden (*Mainzer*):

I. Ammoniumsalze: Salmiak (NH_4Cl). Saures Ammonphosphat ($NH_4H_2PO_4$).

II. Salze, die stoffwechselphysiologisch dadurch gekennzeichnet sind, daß das Kation zum größten Teil den Körper mit dem Darminhalt verläßt.

Calciumchlorid, Magnesiumchlorid, Strontiumchlorid, wie auch das Magnesiumsulfat.

III. Unter gewissen Bedingungen kann auch das Kochsalz eine acidotische Wirkung entfalten. Praktisch spielt dies aber, vorläufig jedenfalls, keine nennenswerte Rolle. Aus diesem Grunde wollen wir uns hierauf nicht näher einlassen.

Die acidotische Wirkung des Salmiaks läßt sich in folgender Weise veranschaulichen: $2\,NH_4Cl + CO_2 \rightarrow CO(NH_2)_2 + 2\,HCl + H_2O$.

Aus dem NH_3 des peroral verabreichten Ammoniumchlorids entsteht also Harnstoff, und wenn die Reaktion quantitativ verläuft, so liefert je 1 Molekül NH_4Cl 1 Molekül HCl (Salzsäure).

$$NH_4Cl = NH_3 + HCl.$$

Die aus dem Ammoniumchlorid so entstandene Salzsäure beeinflußt das Säure-Basen-Gleichgewicht in derselben Weise, als ob Salzsäure selbst verabreicht worden wäre. Die Säureausscheidung im Urin ist vermehrt und im Blute die Alkalireserve erniedrigt. Bei entsprechend hoher Dosierung verschiebt sich der p_H des Blutes nach der sauren Seite.

$$BHCO_3 + HCl \rightarrow \begin{matrix} H_2CO_3 \\ \swarrow \quad \searrow \\ CO_2 \quad H_2O \end{matrix} + BCl.$$

$$Na_2HPO_4 + HCl \rightarrow NaH_2PO_4 + NaCl.$$

Die Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichtes erfolgt in der Weise, daß der Überschuß an CO_2 durch die Lungen, der an primärem Phosphat durch die Nieren ausgeschieden wird. In derselben Weise wirkt auch das saure Ammoniumphosphat oder das saure Natriumphosphat (NaH_2PO_4).

Von den in Gruppe II erwähnten Substanzen wollen wir nur das Calciumchlorid herausgreifen, weil diesem therapeutisch die größte Bedeutung zukommt.

Nach *Haldane* ist die acidotische Wirkung des peroral verabreichten Calciumchlorids in der Weise zu erklären, daß das Chlor resorbiert wird, während das Calcium im Darm als unlösliches Calciumcarbonat ausfällt und mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Außer dem HCO_3' wirken bei der Kalkfällung im Darm auch die Phosphate und die Fettsäuren mit (*Hecht, Johansen* und *Warburg*).

Es kommen somit folgende Reaktionen in Betracht:

I. $CaCl_2 + NaHCO_3 = CaCO_3 + NaCl + \mathbf{HCl}$;
II. $3\,CaCl_2 + 2\,Na_2HPO_2 = Ca_3(PO_4)_2 + 4\,NaCl + 2\,\mathbf{HCl}$;
III. $CaCl_2 + 2\,HS\,(Fettsäure) = CaS_2 + 2\,\mathbf{HCl}$.

Nach den Untersuchungen von *Gamble, Ross* und *Tisdall* entspricht der acidotische Wert von 1 *g* peroral zugeführtem $CaCl_2$ 75 cm^3 $^n/_{10}$ HCl. Die acidotische Wirkung ist bei Verabreichung von Calciumchlorid ebenfalls nachweisbar; die Säureausscheidung im Urin ist vermehrt, ebenso wie der Ammoniakgehalt des Harnes, während im Blute die Alkalireserve erniedrigt ist.

Das Calciumchlorid entfaltet aber nicht nur bei peroraler, sondern auch bei intravenöser Verabreichung eine acidotische Wirkung. *Mainzer* glaubt, daß dies dadurch erfolgt, daß der Kalk unter Zurücklassung des Chlors mit dem Darminhalt den Körper verläßt. Tatsächlich ist die Acidose, die durch Zufuhr von Calciumchlorid herbeigeführt wird, durch eine Chlorvermehrung im Blute charakterisiert und *Gamble* und seine Mitarbeiter, wie auch *Gollwitzer-Meier* fanden, daß hierbei die Alkalireserve in äquivalenten Verhältnissen zur Chlorvermehrung im Blute abnimmt. *Hottinger* sah nach Zufuhr von Calciumchlorid bei Kindern die Ausscheidung von organischen Säuren im Urin vermehrt. Wir sind vorläufig nicht in der Lage, hierfür eine Erklärung zu geben. Immerhin spricht diese Beobachtung dafür, daß die Vorgänge, die sich im Stoffwechsel nach Zufuhr von Calciumchlorid einstellen und zur Acidose führen, noch bei weitem nicht als bekannt angesehen werden dürfen.

Daß das primäre Ammoniumphosphat und Natriumphosphat im Organismus ebenfalls acidotisch wirkt (*Porges* und *Adelsberg*), haben wir bereits erwähnt.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß nach eigenen mit *Nakamura*[1] ausgeführten Untersuchungen beim Säugling auch das Magnesiumsulfat und nach den Beobachtungen von *Blackfan, Gamble* und *Hamilton* bei älteren Kindern ebenfalls eine acidotische Wirkung im Organismus entfaltet.

Die Säuretherapie der Tetanie.

Als Experimentum crucis für die Alkalosetheorie haben *Freudenberg* und *György* bei der infantilen Tetanie die Säuretherapie eingeführt. Sie verwandten hierzu das Ammoniumchlorid und konnten über gute therapeutische Erfolge berichten. Wohl haben *Scheer* und *Salomon* schon früher von der Salzsäuremilch die Übererregbarkeitssymptome schwinden sehen, zielbewußt ist aber die Säuretherapie der Spasmophilie von den erstgenannten Autoren zuerst angewandt worden. Als dann *György* mittels der Harnanlyse in Bestätigung von *de Jager, Ragnar Berg* und *Fuhge* nach Calciumchloridzufuhr eine vermehrte Säureausscheidung beobachtet hat, glaubte er die günstige therapeutische Wirkung des Calciumchlorids bei der Tetanie mit der acidotischen Wirkung dieses Salzes erklären zu dürfen. Eingehende Studien über diesen Gegenstand sind mit exakter Methodik von *Gamble, Ross* und *Tisdall* ausgeführt worden. Diese Autoren fanden, daß nach Verabreichung von $CaCl_2$ sowohl beim gesunden wie auch beim tetanischen Kinde eine vermehrte Ca-Ausscheidung im Stuhle erfolgt, während Cl im Organismus retiniert wird. Ferner fanden sie im Harn die titrierbare Acidität, die Gesamtacidität, die Ammoniakausscheidung und den Gehalt des Urins an fixen Alkalien (Na, K, Ca, Mg) vermehrt. Unter der Einwirkung des peroral zugeführten $CaCl_2$ nimmt der Chlorgehalt des Plasmas zu, während die Alkalireserve des Blutes in äquivalenten Mengen abnimmt. Der Gesamtbasengehalt des Blutes hingegen zeigt unter dem Einflusse des Calciumchlorids keine Änderung. Die perorale Zufuhr von Ammoniumchlorid oder von Salzsäure führt im Stoffwechsel zu analogen Veränderungen wie die Verabreichung von Calciumchlorid. In eingehenden Studien hat sich in letzter Zeit auch *Drucker* mit der Calciumchlorid- und Ammoniumchlorid-Acidose bei Kindern beschäftigt. Von seinen Befunden sei nur die Beobachtung hervorgehoben, daß Ammoniumchlorid stärker acidotisch wirkt als das Calciumchlorid. Diese Feststellung glaube ich auch selbst bestätigen zu dürfen.

Die Auffassung von *György*, daß der therapeutische Effekt des Calciumchlorids nur auf die acidotische Wirkung dieses Salzes zurückzuführen sei, ist von verschiedenen Seiten (*Lorenz, Blühdorn, Klotz, Tezner*) abgelehnt worden. Man argumentierte damit, daß auch organische Kalksalze, wie z. B. das Calciumlactat, das im Körper keine acidotische Wirkung entfaltet, sowohl bei peroraler Verabreichung — allerdings erst in größeren Dosen — wie auch bei intravenöser Zufuhr (z. B. von Afenil) therapeutisch wirksam gefunden wurden. *Budde* und *Freudenberg*, die in vitro den Einfluß der Erhöhung des Gesamtblutkalkes auf die Calciumionenkonzentration untersuchten, fanden, daß Ca-Zusatz zum Blute die Calciumionenkonzentration im Dyalisat erhöht, während dies bei Zusatz von Ammoniumchlorid zum Blute nicht erfolgt. Da also auch die absolute Kalkmenge

[1] Nicht veröffentlichte Untersuchungen.

die Calciumionenkonzentration beeinflußt, so ist die Annahme berechtigt, daß bei der Calciumchloridtherapie außer der acidotischen Wirkung des Salzes auch eine direkte Ca-Wirkung eine Rolle spielt.

Daß bei entsprechender Dosierung (3—5 *g* pro Tag) das $CaCl_2$ die tetanischen Symptome günstig beeinflußt, ist so bekannt, daß wir hierauf nicht näher einzugehen brauchen. Eine günstige therapeutische Wirkung entfaltet ferner das Ammoniumchlorid, und wenn auch vereinzelt Versager bei dieser Behandlung beobachtet worden sind (*Tezner*), so spricht dies durchaus nicht gegen die Wirksamkeit dieses Mittels, denn leider gibt es keine Medizin, die hie und da nicht versagen würde. Ich habe den Eindruck, daß der therapeutische Effekt nach Calciumchloridzufuhr sich schneller einstellt, als nach Verabreichung von Ammoniumchlorid. In diesem Sinne sprechen sich auch *Mainzer* und *Drucker* aus. Es sei an dieser Stelle nur noch eine, für die Praxis bedeutsame Beobachtung von *Mainzer* kurz erwähnt. Er fand, daß bei schwerer Tetanie der Erwachsenen nach Abbrechen der Calciumchlorid- oder der Ammoniumchloridmedikation, wahrscheinlich als Überkompensation, eine Alkalose mit Wiederauftreten von tetanischen Symptomen beobachtet werden kann. Bemerkenswerterweise kommt eine solche Überkompensation beim Gesunden nicht vor, eine Beobachtung, die jedenfalls für die Labilität des Säure-Basen-Haushaltes bei der Tetanie sprechen dürfte. Für das ärztliche Handeln zieht *Mainzer* aus seinen Befunden die Folgerung, daß man bei der Behandlung der Tetanie mit Calciumchlorid oder Ammoniumchlorid das Mittel nur allmählich und nicht plötzlich absetzen soll.

Die stärkste Stütze für die Alkalosetheorie der infantilen Tetanie bilden die durch Säurezufuhr erzielten therapeutischen Erfolge. Fraglich ist nur, auf welchem Wege die Säure ihre Wirkung entfaltet und ferner, welche Bedeutung der Alkalose in der Pathogenese der Säuglingstetanie zukommt. Schon die experimentellen Beobachtungen sprechen dafür, daß man in der Alkalose bei weitem nicht die Ursache der Tetanie erblicken darf. Hiergegen spricht auch die klinische Beobachtung. Die Untersuchungen von *Hartmann* und *Smyth, Vollmer* und eigene Beobachtungen haben ergeben, daß der Pylorospasmus des Säuglings mit einer Alkalose einhergeht. Ich sah bei diesen Kindern ebenso wie *Vollmer* manchmal eine enorme inkompensierte Alkalose, nie aber Zeichen der Übererregbarkeit. Wir können *Freudenberg* und *György* nicht zustimmen, wenn sie für das Fehlen der Tetanie beim Pylorospasmus die „meist hochgradige Anhydrämie, die Chlorverarmung und die im Gewebe herrschende Hungeracidose" verantwortlich machen wollen. Denn die Alkalose ist schon in einer Zeit vorhanden, in der von einer erheblichen Wasserverarmung noch keine Rede sein kann, und ist oft im Stadium der Reparation, also in einer Zeit noch feststellbar, in welcher eine nennenswerte Hungeracidose eigentlich keine wesentliche Rolle spielen dürfte. Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß bei anhaltendem Erbrechen bei Erwachsenen oft Tetanie, die sog. Magentetanie, beobachtet wurde. So muß man sich wiederum fragen, warum beim Erwachsenen und nicht beim Säugling die im wesentlichen gleichsinnige Störung zur Tetanie führt. Daß Störung im Gewebsstoffwechsel beim Zustandekommen der Tetanie eine größere Bedeutung haben muß als die Abweichungen im Chemismus des Blutes (*Freudenberg* und *György*), ist höchstwahrscheinlich. Leider bleibt auch diese Annahme

aber so lange eine Hypothese, bis es nicht gelingt, den gestörten Gewebsstoffwechsel bei der Tetanie exakt zu erfassen.

Wenn wir das, was wir über die pathogenetische Bedeutung der Alkalose bei der infantilen Tetanie wissen, kurz zusammenfassen, so ergibt sich:

Mit der größten Wahrscheinlichkeit kann angenommen werden, daß die Tetanie des Säuglings mit einer kompensierten Alkalose einhergeht. Hierfür spricht die herabgesetzte Säureausscheidung im Urin und vielleicht auch die günstige therapeutische Wirkung der Säurezufuhr. In diesem Sinne würde meines Erachtens ferner die Neigung tetanischer Kinder zur pathologischen Wasserretention, zur Ödembildung sprechen. Ebenfalls mit der größten Wahrscheinlichkeit kann gesagt werden, daß alkalotisch wirkende Reize bei latent tetanischen Kindern zu einem Manifestwerden der Tetanie Anlaß geben (*Freudenberg, Holló*). In erster Linie ist hier an die fieberhaften Infekte zu denken, wie auch an kosmische Einflüsse (hormonale Frühjahrskrise [*Moro*]). Jedenfalls sprechen eigene Beobachtungen dafür, daß beim Kinde, u. zw. sowohl beim Säugling wie auch bei älteren Kindern, der Stoffwechsel in den Wintermonaten eher eine acidotische, im Frühjahr hingegen mehr eine alkalotische Richtung aufweist.

Sicher ist, daß die Alkalose an und für sich keine Tetanie auslöst. Die Entstehung der Tetanie ist noch an weitere zum großen Teil unbekannte Bedingungen geknüpft. Erst wenn diese Bedingungen vorliegen, dann dürfte die Alkalose gewissermaßen als ein Aktivator das klinische Bild der Tetanie auslösen.

Mit der größten Wahrscheinlichkeit glaube ich, behaupten zu dürfen, daß bei der Alkalose ebenso wie auch bei der Acidose weniger die Intensität der Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes, als vielmehr die zur Alkalose führenden qualitativen Abweichungen vom normalen im intermediären Stoffwechsel für das pathologische Geschehen bedeutsam sind.

Blutchemismus und Stoffwechselrichtung zeigen bei der Rachitis, wie erwähnt, ein gegensätzliches Verhalten zur Tetanie. Für die Tatsache, daß Tetanie praktisch nur bei rachitischen Kindern zu beobachten ist, kann vorläufig keine befriedigende Erklärung gegeben werden.

Die postoperative (postnarkotische), ketonämische Acidose des Kindes.

Nach Narkose, die zwecks eines operativen Eingriffes eingeleitet wird, kommt es bei Kindern oft zu einer Ketose. So fand *Dixon* in 77% von 165 Fällen eine ausgesprochene postoperative Ketonurie. Ebenso sahen *Jeans* und *Johnston* in $^2/_3$ der Fälle meist 24 Stunden nach der Äthernarkose die Ketonurie. Außer der Ketose konnte auch die Abnahme der Alkalireserve beobachtet werden und ferner eine erhebliche Zunahme der Säure und Ammoniakausscheidung im Urin. Wir können also von einer postoperativen (ketonämischen) Acidose sprechen. Bemerkenswerterweise nimmt das Bicarbonat im Blute nicht in äquivalenten Mengen der Ketonämie entsprechend ab, so daß wir annehmen müssen, daß außer den Ketonsäuren noch andere, unbekannte Säuren an der postoperativen Acidose beteiligt sind. *Jeans* und *Johnston* glauben, die Mitwirkung des Hungers beim Zustandekommen der postoperativen, richtig gesagt postnarkotischen Acidose ausschließen zu können. Bemerkenswerterweise ist die

Acidose viel häufiger nach Chloroform als nach Äthernarkose zu beobachten. Ferner fand man, daß, je jünger das Kind, umso leichter es auf die Narkose mit Acidose reagiert. Immerhin gibt es auch in denselben Altersklassen individuelle Unterschiede. Das eine Kind reagiert auf Narkose leichter mit einer Ketose als das andere. Um diese Verschiedenheit in der Ketosebereitschaft aufzuklären, haben *Sawyer, Stevens* und *Baumann* 4—8jährigen Kindern eine ketogene Kost verabreicht und fanden, daß auch unter diesen Bedingungen die Ketose nicht in derselben Zeit und mit derselben Intensität bei den verschiedenen, gleichaltrigen Kindern sich einstellt. Vielleicht spielt hierbei die Kohlenhydratreserve des Organismus eine bedeutsame Rolle. Mit der größten Wahrscheinlichkeit ist die postoperative Ketose auf die durch die Narkose herbeigeführte Stoffwechselhemmung zurückzuführen. Nach *Dixon* neigen insbesondere akut septische Fälle auffallend stark zur postoperativen Ketose. Nach den Erfahrungen der amerikanischen Autoren läßt sich am besten diese Ketose durch reichliche Zufuhr von Zucker beseitigen.

Literatur:

Einleitung und theoretische Grundlagen.

Aurep and *Cannan,* J. of phys. **1923,** LVIII, 244. — *Austin-Cullen,* Medicine **1925,** IV, Nr. 3. — *Czerny-Keller,* Des Kindes Ernährung. 2. Aufl. **1926.** — *Drucker-Cullen,* J. biol. chem. **1925,** LXIV, 220. — *Ege-Henriques,* Biochem. Zt. **1926,** CLXXVI, 441. — *Freudenberg,* Erg. d. inn. Med. u. Kind. **1925,** XXVIII, 582; Kl. Woch. **1926,** 2049. — *Gamble-Ross-Tisdall,* J. biol. chem. **1923,** LVII, 623. — *Gesell,* Phys. Rev. **1925,** V, 551 (Literatur!). — *Gollwitzer-Meier,* Kl. Woch. **1926,** Nr. 17; Biochem. Zt. **1925,** CLXIII, 470. — *György,* Zt. f. d. ges. exp. Med. **1924,** XLIII, 605. — *Haggard-Henderson,* J. biol. chem. **1921,** XLVII, 421. — *Haldane,* J. of phys. **1921,** LV, 265. — *Hasselbalch,* Biochem. Zt. **1917,** LXXVIII, 112. — *Henderson L.,* J. biol. chem. **1924,** LIX. — *Höber,* Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 5. Aufl. — *Hottinger,* Mon. f. Kind. **1925,** XXX, 497. — *Mac Leod-Knapp,* Am. j. of phys. **1928,** XLVII, 244. — *Michaelis L.,* Die Wasserstoffionenkonzentration. 1. Aufl. Springer **1914.** — *Mislowitzer E.,* Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration. Springer **1928.** — *Oswald W.,* Grundriß der allgemeinen Chemie. 4. Aufl. **1909.** — *Peters-Bulger, Eisenmann-Lee,* J. biol. chem. **1926,** LXVII, 141. — *Schiff, Bayer, Karelitz,* Jahrb. f. Kind. **1926,** CXVIII, 17. — *van Slyke,* J. biol. chem. **1921,** XLVIII, 153. — *Straub H.,* D. Kongr. f. inn. Med. in Kissingen. **1924,** XVIII; Erg. f. inn. Med. u. Kind. **1924,** XXV, 1. — *Straub H., Meier, Schlagintweit,* Zt. f. d. ges. exp. Med. **1923,** XXXII, 229. — *Zondek S. G.,* Die Elektrolyte. Springer **1927.**

Säure-Basen-Haushalt bei künstlicher und natürlicher Ernährung.

Brock J., Zt. f. Kind. **1925,** XXXIX, 44; Zt. f. kl. Med. **1925,** CI, 51. — *Czerny-Keller,* Jahrb. f. Kind. **1897,** XLV, 274. — *Freudenberg E.,* Erg. d. inn. Med. u. Kind. **1925,** XXVIII, 580. — *György-Kappes-Kruse,* Zt. f. Kind. **1926,** XLI, 700. — *Hottinger,* Mon. f. Kind. **1925,** XXX, 497. — *Howland-Marriott,* Am. j. dis. child. **1916,** XI, 310. — *Keller A.,* Mon. f. Kind. **1903,** I; Jahrb. f. Kind. **1896,** XLIV, 25; **1898,** LVIII; Malzsuppe. Fischer, Jena **1898.** — *Landsberger,* Zt. f. Kind. **1925,** XXXIX, 597. — *Michaelis,* Die Wasserstoffionenkonzentration. 1. Aufl. Springer **1914.** — *Moll,* Jahrb. f. Kind. **1909,** LX, 129, 304, 450. — *v. Pfaundler,* Jahrb. f. Kind. **1901,** LIV, 247; **1904,** LX, 719. — *Steinitz,* Jahrb. f. Kind. **1903,** LVII, 689; **1904,** LIX, 447; Mon. f. Kind. **1902,** I, 225. — *Stenström P.,* Acta paed. **1922,** I, 381. — *Vogt,* Mon. f. Kind. **1909,** VIII, 8, 57. — *Ylppö,* Zt. f. Kind. **1916,** XIV, 268.

Neugeborene.

Landsberger, Zt. f. Kind. **1925,** XXXIX, 597. — *v. Pfaundler,* A. f. Kind. **1905,** XLI, 161. — *Schick* u. *Wagner,* Zt. f. Kind. **1923,** XXXVII, 336. — *Ylppö,* Zt. f. Kind. **1916,** XIV, 268; Acta päd. **1924,** III, 235.

Akute fieberhafte Erkrankungen.

Adelsberg D., Biochem. Zt. CXLIII, 527. — *Austin H.* and *Cullen*, Medicine **1925**, Nr. 3. — *Bazett* u. *Haldane*, zit. nach *Austin*. — *Beck O.*, Jahrb. f. Kind. **1926**, CXIII, 198. — *Beumer* u. *Soecknick*, Zt. f. Kind. **1923**, XXXVII, 236. — *Binger, Hastings, Neill* and *Morgan*, J. clin. invest. **1924**, I, 25. — *Cullen G. E.*, Am. j. biol. chem. **1923**, LVII, 533. — *Felty* and *Murray*, J. biol. chem. **1923**, LVII, 573. — *Fiske C.*, J. biol. chem. **1922**, LI, 55. — *Fodor J. v.*, Zbl. f. Bakt., 1. Abt., **1895**, XVII, 225. — *Gamble* and *Ross*, J. clin. invest. **1924**, XXV, 403. — *Gamble, Ross* and *Tisdall*, J. biol. chem. **1923**, LVII, 623; J. clin. invest. **1924**, XXV, 403. — *György P.*, Zt. f. d. ges. exp. Med. **1924**, XLIII, 605. — *György, Kappes* and *Kruse*, Zt. f. Kind. **1926**, XLI, 700. — *Haachen, Isaacs* u. *Köhler*, zit. nach *Austin*. — *Haldane J. B. S.*, Am. j. of phys. **1921**, LV, 265. — *Hartmann* and *Smith*, Am. j. dis. childr. **1926**, XXXII, 1. — *Hottinger A.*, Mon. f. Kind. XXX, 498. — *Köhler*, Arch. int. med. **1923**, XXXI; J. biol. chem. **1925**, LXIV, 313. — *Köppe, Hallervoordern* u. *Krehl*, zit. nach *Beck*. — *Krasemann E.*, Jahrb. f. Kind. **1922**, LXXVIII. — *Meyer L. F.*, Jahrb. f. Kind. **1905**, LXI, 438. — *Mislowitzer*, Kl. Woch. **1926**, Nr. 40. — *Myers* and *Booher*, J. biol. chem. **1924**, LIX, 699. — *Peters, Eisenmann* and *Bulper*, J. biol. chem. **1923**, LV, 709; **1926**, LXVII, 141. — *Schiff E.*, Mon. f. Kind. **1920**, XV, 593. — *Schiff* u. *Choremis*, Jahrb. f. Kind. **1926**, CXIV, 42. — *Schiff, Eliasberg* u. *Bayer*, Jahrb. f. Kind. **1925**, CVI, 264. — *van Slyke*, J. biol. chem. **1921**, XLVIII, 153. — *Straub H.*, Erg. d. inn. Med. u. Kind. **1924**, XXV, 1. — *Veeder* u. *Johnston*, Am. j. dis. childr. **1917**, XIII, 89. — *Vollmer* u. *Serebrijski*, Zt. f. Kind. **1926**, XLI, 314.

Durchfall.

Bókay Z. v., Jahrb. f. Kind. **1924**, CVI; **1925**, CX. — *Czerny-Keller*, Des Kindes Ernährung. 2. Aufl. **1925**, II, 103. Deuticke. — *Freudenberg*, Erg. f. inn. Med. u. Kind. **1925**, XXVIII, 589. — *György-Kappes-Kruse*, Zt. f. Kind. **1926**, XLI, 700. — *Holt, Courtney* and *Fales*, Am. j. dis. child. **1915**, IX, 213. — *Jundell*, Zt. f. Kind. **1913**, VIII, 235. — *Meyer L. F.*, Jahrb. f. Kind. **1907**, LXV, 585. — *Meyer L. F.* u. *Langstein*, Jahrb. f. Kind. **1906**, LXIII, 30. — *v. Pfaundler*, A. f. Kind. **1905**, XLI, 161; Jahrb. f. Kind. **1901**, LIV, 247; **1904**, LX, 728. — *Steinitz*, Jahrb. f. Kind. **1904**, LIX, 447; **1908**, LVII, 689; Mon. f. Kind. **1902**, I, 225. — *Ylppö*, Zt. f. Kind. **1916**, XIV, 268 (Literatur!).

Akute Wasserverarmung des Körpers.

Czerny, A. f. exp. Path. u. Pharm. **1894**, XXXIV, 268. — *Czerny-Keller*, Des Kindes Ernährung. 2. Aufl. **1925**, II, 103. Deuticke. — *Gamble-Ross-Tisdall*, J. biol. chem. **1923**, LVII, 633. — *Gamble, Blackfan* and *Hamilton*, J. clin. invest. **1925**, I, Nr. 4. — *Haldane*, J. Phys. **1921**, LV, 265. — *Hottinger*, Mon. f. Kind. **1925**, XXX, 498. — *Howland* and *Marriott*, Am. j. dis. child. **1916**, XI, 310; Arch. int. med. **1916**, XVIII, 708. — *Nash* and *Benedict*, J. biol. chem. **1921**, XLVIII, 463. — *Oehme*, Kl. Woch. **1923**, Nr. 30. — *Schiff E.*, Mon. f. Kind. **1920**, XV, 593. — *Schiff E., Bayer, Fukuyama*, Mon. f. Kind. **1927**, XXXVIII; Jahrb. f. Kind. **1928** erscheint demnächst.

Toxikose.

Aron H. u. *Franz*, Mon. f. Kind. **1914**, XII. — *Beckmann*, 37. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden **1925**; M. med. Woch. **1923**, 417. — *Clausen*, Am. j. dis. child. **1925**, XXIX, Nr. 6. — *Czerny-Keller*, Des Kindes Ernährung. 2. Aufl. **1925**, II, 103 (Literatur). — *Czerny-Kleinschmidt*, Jahrb. f. Kind. **1916**, LXXXIV, 441. — *Ederer-Kramar*, Jahrb. f. Kind. **1923**, CI, 159. — *Freudenberg*, Erg. f. inn. Med. u. Kind. **1925**, XXVIII, 589. — *Friedrichsen*, Om acidose hos spaede born. Diss. Kopenhagen **1923**; Ref. Zbl. f. Kind. **1923**, XIV. — *Guy*, Lanc. **1921**, 201. — *Haggard H. W.*, J. biol. chem. **1920**, XLIV, 131. — *Haggard* and *Henderson*, J. biol. chem. **1920**, XLV, 189. — *Holt, Courtney* and *Fales*, Am. j. dis. child. **1915**, IX, 213. — *Howland* and *Marriott*, Am. j. dis. child. **1916**, XI, 310. — *Koehler, Brunquist* and *Löwenhart*, J. biol. chem. **1925**, LXIV, 313. — *Krasemann*, Jahrb. f. Kind. **1922**, XCVII, 85. — *Marriott*, Mon. f. Kind. **1923**, XXV; Am. j. dis. child. **1920**, XX, 121. — *Meyer L. F.*, Jahrb. f. Kind. **1907**, LXV, 585. — *Meyer* u. *Rietschel*, Biochem. Zt. **1907**, III, 31. — *Peters, Bulger, Eisenmann* and *Lee*, J. biol. chem. **1923**, LV, 709; **1926**, LXVII, 141.

— *v. Pfaundler,* Jahrb. f. Kind. **1901,** LIV, 247; **1904,** LX, 728; Zbl. f. Bakt. **1902,** XXXI, 113. — *Salge,* Zt. f. Kind. **1912,** IV, 92. — *Schiff,* Mon. f. Kind. **1920,** XV, 593. — *Schiff* u. *Kochmann,* Jahrb. f. Kind. **1922,** IC, 181. — *Schiff* u. *Mosse,* Saure Milchmischungen u. s. w. Abh. a. d. Kind. **1924.** Karger. — *Schiff, Eliasberg* u. *Bayer,* **1925,** CVI, H. 5/6, 264. — *Schiff, Bayer* u. *Karelitz,* Jahrb. f. Kind. **1926,** CXVIII, 17. — *Schloss O. M.,* Am. j. dis. child. **1918,** XV, 165. — *Schloss O. M.* and *Stetson,* Am. j. dis. child. **1917,** XIII, 218. — *Schwarz* u. *Kohn,* Am. j. dis. child. **1921,** XXI, 465. — *Tobler- Bessau,* Pathologische Physiologie der Ernährung u. s. w. Bergmann **1914.** — *Utheim,* Am. j. dis. child. **1920,** XX; **1921.** XXII (Literatur!). — *Ylppö,* Zt. f. Kind. **1916,** XIV, 268 (Literatur!).

Atrophie.

Bókay Z. v., Jahrb. f. Kind. **1925,** CX, 36. — *Freund,* Verh. d. Ges. f. Kind. **1901,** XVIII, 187. — *Friedrichsen,* Ref. Zbl. f. Kind. **1923,** XIV. — *Meyer L. F.,* Mon. f. Kind. **1906,** V, 361. — *v. Pfaundler,* A. f. Kind. **1905,** XLI, 161. — *Utheim,* Studies from the depart. of pediat. St. Louis child. hosp. **1922.**

Erbrechen. Pylorospasmus.

McCallum, Lintz, Vermilye, Legget, Boas, Ber. ü. d. ges. Phys. **1920,** I, 271. — *Cowie,* Am. j. dis. child. **1913,** V. — *Felty-Murray,* J. biol. chem. **1923,** LVII, 573. — *Gamble-Ross,* J. clin. invest. **1924/25,** 403. — *Haden-Orr,* J. of exp. med. **1923,** XXXVII, 365. — *Hartmann* u. *Smyth,* Am. j. dis. child. **1926,** XXXII, 1. — *Hottinger,* Mon. f. Kind. **1925,** XXX, 498. — *Murray,* Proc. of the soc. f. exp. biol. **1922,** XIX, 283. — *Salvesen,* Acta med. scand. **1927,** LXVI, 518. — *Scheer,* Jahrb. f. Kind. **1920,** XCII, 328. — *Scheer, Müller* u. *Salomon,* Jahrb. f. Kind. **1924,** CVI, 86. — *Schiff, Bayer* u. *Karelitz,* Jahrb. f. Kind. **1927,** CXVIII, 17. — *Vollmer* u. *Serebrijski,* Zt. f. Kind. **1926,** XLI, 2091 (Literatur!).

Ketonämisches Erbrechen.

Cameron, Arch. of dis. child. **1927,** II, 55. — *Chace,* Ref. Zbl. f. Kind. XIX, 339. — *Gamble-Ross-Tisdall,* 34. Meeting of the americ. paed. soc. — *Geelmuyden,* Acta med. scand **1920,** LIV, 147. — *Hartmann* and *Smyth,* Am. j. dis. child. **1926,** XXXII, 1. — *Hecker,* Erg. d. inn. Med. u. Kind. **1911,** VII, 242. — *Hilliger,* Jahrb. f. Kind. **1914,** LXXX, 1. — *Joseph,* Am. j. dis. child. **1926,** XXXI, 169, 657. — *Knöpfelmacher,* Wr. med. Woch. **1921,** Nr. 26. — *Marfan,* Arch. de méd. des enfant. **1921,** XXIV, 5. — *Meyer-Bamberg,* D. med. Woch. **1925,** Nr. 27. — *Ross-Joseph,* Am. j. dis. child. **1924,** XXVIII, 447. — *Schiff-Choremis,* Jahrb. f. Kind. **1926,** CXIV, 42. — *Seckel,* M. med. Woch. **1927,** 1228.

Epilepsie.

Allers, J. of psych. and neur. **1910,** XVI. — *Bigwood,* Cpt. r. de biol. **1924,** XC, 98. — *Bisgaard* et *Noerwig,* Cpt. r. de biol. **1921,** LXXXIV, 159, 318; **1923,** LXXXIX, 803. — *Blanda,* zit. nach *Vollmer.* — *Clausen,* Transact. of the amer. paed. soc. **1927,** XXXIX, 37. — *La Fetra,* Transact. of the amer. paed. soc. **1927,** XXXIX. — *Foerster,* D. Zt. f. Nerv. **1926,** XCIV, 15. — *Freudenberg,* Zt. f. Kind. **1926,** XLI, 46. — *Frisch* u. *Fried,* Zt. f. d. ges. exp. Med. **1926,** IL, 462. — *Guidri, Guerri,* zit. nach *Vollmer.* — *Helmholz,* J. am. med. ass. **1927,** LXXXVIII, 2028; Transact. of the amer paed. soc. **1927,** XXXIX, 36. — *Hoeffel-Moriarty,* Am. j. dis. child. **1924,** XXVIII, 16. — *Jarloew,* Om Syre Baselige vaegten i det Blod. Kopenhagen. Diss. **1919.** — *Karger,* Kl. Woch. **1926,** Nr. 12. — *Krainsky,* Allg. Zt. f. Psych. **1898;** zit. nach *Vollmer.* — *Mainzer,* Kl. Woch. **1918, 1925.** — *Masoin,* Ann. med. Phys. **1904,** LXIII, 416. — *Noerwig,* Cpt. r. de biol. **1921,** LXXXV, 363. — *Peterman,* J. of Am. med. ass. **1925,** LXXXIV, Nr. 26, 1978. — *McQuarrie,* Transact. of the amer. paed. soc. **1927,** XXXIX, 37. — *McQuarrie* and *Keith,* Am. j. dis. child. **1927,** XXXIV, 1013. — *Rohde,* D. A. f. kl. Med. **1908,** LXXV. — *Schloss O. M.,* Transact. of the amer. paed. soc. **1927,** XXXIX. — *Shaw-Moriarty,* Am. j. dis. of child. **1924,** XXVIII, 553. — *Stuurmann,* Zt. f. d. ges. Neur. u. Psych. **1924,** LXXXVIII, 142. — *Talbot, Metcalf, Moriarty,* Transact. of the amer. paed. soc. **1926,** XXXVIII, 30. — *Vollmer,* Zt. f. d. ges. Neur. u. Psych. **1923,** LXXXIV, 546 (Literatur); Kl. Woch. 4. Jahrg., Nr. 31. — *Vollmer* u. *Serebrijski,* Zt. f. Kind. **1926,** XLI, 314. — *Wilder, Mayo,* Clin. Bull. **1921,** II, 307.

Rachitis.

Bernhardt H., Zt. f. kl. Med. **1924**, C, 735. — *Bosanyi A.*, Orv. Hetilap. Deutsche Ausgabe. **1927**, Nr. 37. — *Burgess* and *Ohman*, Lanc. **1924**, 206, 281. — *Czerny-Keller*, Des Kindes Ernährung. 1. Aufl. **1927**, II, 527. — *Falkenheim C.* u. *Kruse*, Zt. f. Kind. **1926**, XLI, 726. — *György P.*, Jahrb. f. Kind. **1923**, CII, 145; Zt. f. d. ges. exp. Med. **1923**, XXXVIII, 145; Zbl. f. Kind. **1924**, XV, 1, 49. — *György-Kappes-Kruse*, Zt. f. Kind. **1926**, XLI, 700. — *Hodgson*, Lanc. **1921**, 201. — *Hottinger*, Mon. f. Kind. **1925**, XXX, 498. — *v. Pfaundler*, A. f. Kind. **1905**, XLI, 161. — *Pommer*, zit. nach *Stölzner*. — *Pritchard E.*, Proc. of the roy. soc. of med. **1922**, XVI, 1; Arch. of paed. **1923**, XL, 71. — *Rabl C.*, A. f. kl. Chir. **1924**, CXXXI, 211; Virchows A. **1923**, CCXLV, 542; Jahrb. f. Kind. **1927**, CVI, 63. — *Stöltzner W.*, Jahrb. f. Kind. **1897**, XLV, 29. — *Symons A. D.*, Lanc. **1922**, 627. — *Zucker, Johnson, Barnett*, Proc. soc. exp. biol. and med. **1922**, XX, 23.

Tetanie.

Adelsberg u. *Porges*, Zt. f. d. ges. exp. Med. **1924**, XCII, 678. — *Anderson* and *Graham*, Quart. j. of med. **1924**, XVIII, 62. — *Aschenheim*, Erg. d. inn. Med. u. Kind. **1919**; Mon. f. Kind. **1910**, IX, 366. — *Blühdorn*, Mon. f. Kind. **1923**, XXIX, 578. — *Budde* u. *Freudenberg*, Zt. f. d. ges. exp. Med. **1924**, XLII, 284. — *McCallum* and *Voegtlin*, J. of exp. Med. **1909**, XI, 118. — *McCallum, Lintz, Vermilye*, Bull. of John Hopkin's Hosp. **1920**, XXXI. — *Calvin* and *Borowsky*, Am. j. dis. child. **1922**, XXIII, 238 u. 493. — *McCann*, J. biol. chem. **1918**, XXXV, 553. — *Czerny-Keller*, Des Kindes Ernährung. 1. Aufl. **1917**, II, 420, 671. — *Denis* and *Meysenburg*, J. biol. chem. **1923**, LVII, 47. — *Drucker P.*, Acta paed. Suppl. **1927**, VI. — *Elias*, Erg. d. inn. Med. u. Kind. **1924**, XXV. — *Frank, Nothmann* u. *Guttmann*, Kl. Woch. **1923**, 406. — *Freudenberg* u. *György*, Zt. f. Kind. **1927**, XLIV, 128; Jahrb. f. Kind. **1921**, XCVI, 5 (Literatur!); M. med. Woch. **1922**, 422; Mon. f. Kind. **1924**, XXVIII, 97. — *Gamble-Ross*, Am. j. dis. child. **1923**, XXV, 470. — *Gamble-Ross-Tisdall*, Am. j. dis. child. **1923**, XXV, 455. — *Goebel* u. *Hillenberg*, A. f. Kind. **1926**, LXXVIII, 10. — *Gollwitzer-Meier*, Zt. f. d. ges. exp. Med. **1924**, XL, 70, 83. — *Grant S. B.*, A. of int. med. **1922**, XXX, 355. — *Grant* and *Goldmann*, Am. j. phys. **1920**, LII. — *Greenwald*, J. of biol. chem. **1913**, XIV, 370; **1922**, LIV, 285; J. of pharm. and exp. ther. **1915**, VII, 57. — *György*, Zbl. f. Kind. **1923**, XIV; Kl. Woch. **1922**, 2044; Jahrb. f. Kind. **1922**, IC. — *György* u. *Vollmer*, A. f. exp. Path. u. Pharm. **1922**, XCV, 200; Biochem. Zt. **1923**, CXL, 301. — *György* u. *Wilkes*, Am. j. dis. child. **1924**, XLIII, 454. — *György, Kappes* u. *Kruse*, Zt. f. Kind. **1926**, XLI, 700. — *Haldane J. S. B.*, Biochem. Journ. **1925**, XIX, 249. — *Haldane* and *Sanderson*, Biochem. Journ. **1925**, XIX, 249. — *Hastings-Murray*, J. biol. chem. **1921**, XLVI. — *Henderson P. S.*, Quart. j. med. **1920**, XIII, 427. — *Holló*, Biochem. Zt. **1924**, CL, 496. — *Holló-Wein*, Wr. kl. Woch. **1926**, 1422. — *Holt-Striegel-Perlzweig*, Verh. d. Ges. f. Kind. Düsseldorf **1926**. — *Howland* and *Marriott*, Quart. j. med. **1917**, XI, 289. — *Jendrassik* u. *Moser*, Biochem. Zt. **1926**, CLXXV, 461. — *Jeppson*, Zt. f. Kind. **1921**, XXVIII, 71. — *Klinke*, Kl. Woch. **1927**, VI, Nr. 17. — *Lorenz*, Kl. Woch. **1922**, 2043. — *Lust*, M. med. Woch. **1913**, LX, 1482. — *Mainzer*, Zt. f. d. ges. exp. Med. **1927**, LV, 150; Kl. Woch. **1926**, Nr. 29; **1927**, 1927. — *Morse*, NY. med. j. **1920**, CXII, 965. — *Nothmann* u. *Guttmann*, A. f. exp. Path. u. Pharm. **1924**, CI, 28. — *Orgler*, D. med. Woch. **1922**, Nr. 30. — *Quest*, Mon. f. Kind. **1910**, IX, 7. — *Rohmer*, Journ. de méd. de Paris **1922**, Nr. 33, 647. — *Rohmer* et *Woringer*, Rev. franç. de paed. **1925**, I, 290. — *Rona* u. *Takahashi*, Biochem. Zt. **1911**, XXXI, 336; **1913**, IL, 370. — *Scheer-Salomon*, Jahrb. f. Kind. **1924**, CVI, 85. — *Stenström*, Acta paed. **1922**, I, 381. — *Tezner*, Mon. f. Kind. **1924**, XXVIII, 97; XXIX, 207 (Literatur!). — *Wilson, Stearns, Janney*, J. biol. chem. **1915**, XXI, 169; XXIII, 89. — *Woringer P.*, Arch. de méd. des enf. **1923**, XXVI, 713. — *Zehnter-Foncin*, Arch. de méd. des enf. **1924**, XXVII, 11.

Postoperative Acidose.

Dixon-Irish, J. of med. science **1926**, 267. — *Jean* and *Johnston*, Am. j. dis. child. **1927**, XIV, 57. — *Jeans* and *Tallerman*, Am. j. dis. child. **1924**, XXVIII, 253. — *Sawyer, Stevens* and *Baumann*, Am. j. dis. child. **1918**, XV, 1.

Über die therapeutische Verwendung lebender Bakterien beim Menschen.

Von Prof. Dr. **C. R. Schlayer,** Berlin.

Der Gedanke, lebende Bakterien zu therapeutischen Zwecken zu verwenden, erscheint auch heute noch vielen, sonst vorurteilsfreien Ärzten als eine Verletzung des Grundsatzes nil nocere. Vor allem der älteren Generation sitzt die bakteriologische Ära, in welcher Bakterieninvasion gleichbedeutend mit Infektion betrachtet wurde, noch zu sehr im Bewußtsein, um ihnen die Verwendung lebender Bakterien als ungefährlich erscheinen zu lassen. Ich bin weit davon entfernt, ein vorsichtiges Prüfen und Abwarten auf diesem Gebiete als unberechtigt zu betrachten. Es soll vielmehr hier dargelegt werden, wie weit unsere Erfahrungen heute reichen, welche Gefahren in der Verwendung liegen können, und welcher Nutzen anderseits erwartet werden darf.

Dabei sei von vornherein betont, daß hier nur die Erfahrungen mit lebenden Bakterien auf dem Gebiete der inneren Medizin, u. zw. mit Ausschluß der Tuberkelbacillen, behandelt werden sollen. Die Beobachtungen an psychiatrischem Material bleiben einer gesonderten Besprechung von neurologisch-psychiatrischer Seite vorbehalten.

Die Art der verwendeten Bakterien hat seit Beginn dieser Behandlungsmethode eine gewisse Wandlung durchgemacht. Von Anfang an war das Augenmerk hauptsächlich auf die Saprophyten der Luft und der Milch gerichtet, aber immerhin schien es uns nach den Vorversuchen auch erlaubt, vor allem Koli und Pyocyaneus zu verwenden. Schon *Saathoff* (M. med. Woch., 1920, Nr. 13) hat lebende Koli zur Behandlung von chronischer Kolibakteriurie verwendet, allerdings subcutan, und wir haben schon früher öfters ohne Nachteil, zumal bei Asthma bronchiale, lebende Koli intravenös in kleinsten Dosen gegeben.

Die Vorversuche machten uns so sicher, daß *Hans Julius Wolf*[1] sogar ohne Schaden sich intravenös $^1/_2$ *mg* einer Bouillonemulsion vollvirulenter Typhusbacillen injizierte. Seine Beobachtungen an sich selbst seien hier wiedergegeben.

„Aus naheliegenden Gründen konnte es sich bei der Gefährlichkeit des Agens nur um einen Selbstversuch handeln. Ich injizierte eine ziemlich große Dosis, $^1/_2$ *mg* einer gut durchschüttelten Bouillonemulsion vollvirulenter Typhusbacillen intravenös, darnach trat große Ermüdung ein mit großen Muskelschmerzen, besonders in den Beinen, wie nach einer schweren körperlichen Arbeit in untrainiertem Zustand. Gegen Abend Einsetzen von Tachykardie und Temperaturgefühl, eigentlicher Schüttelfrost fehlte. Die Temperatur erreichte gegen $^1/_2$9 Uhr abends 39·5°, die Tachykardie 170—180, weder Kopf- noch Kreuzschmerzen,

[1] Siehe Inaug.-Diss. Januar 1927, Berlin.

sondern nur das Gefühl hohen Fiebers neben den äußerst heftigen Muskelschmerzen. Am folgenden Tag bestand noch immer leichte Temperatur um 38°, das Gefühl schweren Abgeschlagenseins, immer noch leichter Muskelschmerz und schwere Kopfschmerzen. Den übernächsten Tag waren diese Reaktionen abgeklungen, nur die Tachykardie dauerte noch 2 Tage länger. Schon vom übernächsten Tag post inj., nach Abklingen der Reaktionen, deutlich gesteigerte Leistungsfähigkeit, körperlich und geistig, und auffälliges Frischegefühl, die gut 2—3 Monate anhielten. Gleichzeitig nahm im Laufe dieser Zeit mein vorher konstantes Gewicht unter völlig gleicher Ernährung und gleichen, eher gesteigerten Arbeitsanforderungen reißend schnell zu, von 74 *kg* bei 1·81 *m* Größe auf 83 *kg* 3 Monate später, ein Gewicht, das meiner Konstitution völlig fremd und bis dahin nie erreicht war."

Darnach war also zweifellos, daß Infektion von virulenten Typhusbacillen vom Organismus ohne Eintritt einer Infektion vertragen werden konnte und daß starke körperliche Nachwirkungen im Sinne einer „Umstimmung" und „Leistungssteigerung" dadurch in dem beobachteten Falle auftraten, wie wir es ja gerade nach spontaner Typhusinfektion auch klinisch nicht selten beobachten. Selbstverständlich konnten diese Versuche mit pathologischen Keimen an Kranken nicht fortgesetzt werden, da eine Infektion durch die Injektion möglich blieb.

Aber auch die Verwendung von fakultativ pathogenen Keimen, wie Koli und Pyocyaneus, scheint immerhin, wenn auch sehr selten, so doch gelegentlich unter besonderen Verhältnissen bei der Verwendung größerer Dosen zu einer Infektion bzw. zu einem Haften der Bakterien führen zu können. Für den Pyocyaneus macht dies eine Mitteilung von *Fischer-Wasels* (D. med. Woch., 1927, Nr. 18) wenigstens einigermaßen wahrscheinlich; allerdings bestand schon vor der Injektion des Saprophytengemisches bei dem betreffenden Fall eine Streptokokkenendokarditis, welche wohl das Haften der Pyocyaneusinfektion erst ermöglichte.

Für Koli, zumal die von uns einzig verwandten Coli lactis, ist bis jetzt ein sicherer Beweis ihrer Infektionstüchtigkeit beim Menschen durch Injektion in Saprophytengemisch nicht erbracht; ein nach dieser Richtung recht verdächtiger Fall (*T. Cohn*, D. med. Woch., 1927, Nr. 25) hat der genauen Prüfung nicht standgehalten; auch hier wieder waren die injizierten Mengen des Saprophytengemisches groß.

Vom Standpunkt der gebotenen Vorsicht aus dürfte es daher sicher zweckmäßig sein, bei solchen Verfahren, welche häufige und massive Dosen zur Erreichung des therapeutischen Zieles bedürfen, auch jene fakultativen pathogenen bzw. nur dieser Facultas verdächtigen Bakterien beiseite zu lassen und sich auf solche Saprophyten zu beschränken, deren Identifizierung schon bei grob bakteriologischen Betrachtungen, vor allem aber auch kulturell ohne Schwierigkeit durchführbar sein muß (*Böhme*, D. med. Woch., 1927, Nr. 37). Soweit der Zweck jener Verfahren die zuverlässige Auslösung von hohem Fieber ist, wie das bei der neurologisch-psychiatrischen Methodik heute noch als Hauptziel gilt, scheint diese Beschränkung nach allen Berichten den Erfolg nicht herabzumindern.

Anders liegen die Dinge auf dem Gebiete der inneren Medizin. Hier ist das Hauptziel keineswegs eine Hyperthermie, erst recht nicht eine täglich oder 2tägig provozierte. Wir bedürfen hier also weder so massiver noch so häufiger Dosen von Saprophytengemisch.

Das Ziel interner Behandlung ist vielmehr ein sehr komplizierter Vorgang, für den wir heute noch mehr Worte als inneres Verständnis besitzen. Schon oben bei der Schilderung der Nachwirkung der Typhusselbstinjektion wurde es angedeutet: „Umstimmung und Leistungssteigerung" sind derzeit die beiden am meisten gebrauchten Worte für diese Ziele. Also dieselben Ziele, wie wir sie von der Proteinkörpertherapie ganz allgemein erwarten. Schon um des Raumes willen sei hier davon abgesehen, näher auf die Definition dieser Begriffe und ihrer Unterlagen einzugehen. Die Auseinandersetzung darüber ist ja auch noch in vollem Gang.

Letzten Endes sind es doch klinische Eindrücke, aus denen wir auf Umstimmung und Leistungssteigerung schließen, und die Frage, ob diese durch unsere Bakterienbehandlung erreicht werden, läßt sich klinisch durch die gemachten Erfahrungen immerhin beantworten.

Zunächst sei kurz die Methodik unseres Vorgehens angeführt, wie sie *H. J. Wolf* in seiner Dissertation wiedergegeben hat.

„Wir begannen mit Dosen von 0·1 und 0·05 cm^3 intravenös und erhielten äußerst heftige Allgemein- und Herdreaktionen, später zeigte sich eine Anfangsdosis von 0·001 cm^3 als therapeutisch am besten wirksam. Als Verdünnungsflüssigkeit wählten wir zuerst physiologische Kochsalzlösung, dann Aqua dest. Auf die Anfangsdosis von 0·001 in vivo kam es allererst nach $1^1/_2$—2 Stunden, meist gleichzeitig mit oder kurz nach dem Fieberanstieg zu deutlicher, oft recht starker Herdreaktion in chronischen Entzündungsherden. Sie bestand in Druck- und Spontanschmerz in vorher schmerzfreien latenten Entzündungsherden, in erheblicher Steigerung schon vorher bestehender Schmerzen. Das Abklingen erfolgte gewöhnlich erst längere Zeit nach dem Fieberanfall. Temperatur stellte sich gewöhnlich $^1/_2$—2—8 Stunden post inj. ein, steil ansteigend, oft bis zu 40° und mit Schüttelfrost und Erbrechen verbunden, meist ebenso steil wieder absinkend, so daß bereits nach 12 Stunden die Temperatur gewöhnlich wieder auf dem Ausgangspunkt stand. Manchmal, besonders bei höheren Dosen, zog sich das Fieber mit einer kleineren Zacke auch über den nächsten Tag hin. Länger als 48 Stunden hielt es in keinem Falle an. Bei Anfangsdosen über 0·005 cm^3 gehörte der Schüttelfrost zur Regel. Zwischen Höhe der Temperatur und therapeutischem Effekt war hier kein Zusammenhang festzustellen. Die übrigen Allgemeinreaktionen bestanden in Kopf- und Kreuzschmerzen, Gliederreißen, in einem Gefühl des Abgeschlagenseins wie nach schwerer körperlicher Anstrengung. Einige Patienten hatten kurz nach Abklingen der heftigen Reaktion profuse Stuhlentleerungen. Die geschilderten Allgemeinbeschwerden konnten durch Phenacetin comp. meist sehr rasch gemildert werden und überdauerten das Fieber nur kurze Zeit. Nach Abklingen der Herdreaktion waren die Patienten den nächsten, spätestens den übernächsten Tag völlig beschwerdefrei, auch von den örtlichen Schmerzen der vorherigen Erkrankung, oft für lange Zeit. Die Patienten gaben fast regelmäßig an, sich besonders frisch zu fühlen, der Appetit war angeregt. Die Applikation weiterer Injektionen stieß deshalb nie auf Schwierigkeiten, sondern wurde im Gegenteil öfter dringend gewünscht."

Diese Methodik hat sich heute insofern vereinfacht, als wir jetzt von den Sächsischen Serumwerken fertige Ampullen mit 0·0001 cm^3 bzw. langsam steigenden Dosen erhalten, so daß eine Verdünnung sich im allgemeinen erübrigt. Die früher verwendete Stammlösung haben wir infolgedessen aufgegeben, sicherlich schon um deswillen eine Verbesserung, weil dadurch die Gefahr einer sekundären Verunreinigung ausgeschaltet wird. Außerdem sind wir zu noch kleineren Anfangsdosen übergegangen, meist 0·0001 cm^3, weil die Erfahrung lehrte, daß dies Verfahren bei empfindlichen Patienten schonender ist, ohne daß das Ziel beeinträchtigt wird. Wie denn schon hier betont sei, daß überhaupt

eine gewisse Individualisierung der Dosis die Voraussetzung dieser Therapie zu sein scheint, ähnlich wie wir das von der Proteinkörpertherapie her kennen; auf diese Weise lassen sich die Nebenerscheinungen, wie Schüttelfrost, Kopfschmerz u. s. w. entweder vermeiden oder in erträglichen Grenzen halten.

Die Weiterbehandlung wurde in derselben Weise wie früher (s. *Wolfs* Dissertation) durchgeführt; die Injektionen erfolgten in Abständen von 3 bis 6 Tagen.

Gab man dieselbe Dosis zum zweitenmal, so trat gewöhnlich eine sehr viel geringere Reaktion ein. Wir gaben deshalb nur da, wo wir eine zu heftige Primärreaktion erzielt hatten, dieselbe Dosis nochmals. Meist verwandten wir größere (ca. $^1/_3$—$^1/_2$ mehr). Selbstverständlich war, daß die Patienten, auch die ambulant behandelten, bis zum nächsten Mittag das Bett hüten mußten. Bei den stationären Kranken haben wir die Injektionen zur besseren Beobachtung morgens früh 8 Uhr verabreicht, bei den ambulanten nach der Tagesarbeit, meist 6 Uhr nachmittags.

Die Zahl der Injektionen im ganzen bei einem Patienten haben wir in letzter Zeit eher vermindert; trat nach 3—4—5 Injektionen keine Änderung des Bildes ein, so verzichteten wir bei dem Durchschnitt der behandelten Patienten auf eine Fortsetzung, anders dagegen bei bestimmten Zuständen, z. B. tabischen Krisen und Anaemia perniciosa.

Von erheblicher praktischer Bedeutung ist die psychische Vorbereitung des Patienten: er soll klar darüber informiert werden, was injiziert wird, daß Fieber eintreten wird und zur Mitbeobachtung durch Hinweis auf die verschiedenen Phasen angehalten werden; die Entscheidung, ob er sich injizieren lassen will oder nicht, wird völlig in seine Hand gelegt.

Die Frage, was wird aus den injizierten Bakterien, ist noch zu erörtern. Nach den Feststellungen *Schottmüllers* war zu erwarten, daß sie rasch abgetötet werden, zumal in den kleinen injizierten Mengen. In der Tat hat *H. J. Wolf* bei einer Selbstinjektion von 0·005 Saprovitan schon nach 5 Minuten im Blut keine Bakterien mehr gefunden, ebenso nach 15 und 30 Minuten.

Die Zahl der bisher durchgeführten Einzelinjektionen beträgt ca. 3000 bis 4000, die Zahl der injizierten Patienten ca. 400. Diese Basis erlaubt uns heute mit wesentlich größerer Sicherheit von den Nebenwirkungen zu sprechen, als dies im Frühjahr 1926 bei Abschluß der ersten Mitteilungen von *Schlayer* und *Wolf* (D. med. Woch., 1926, Nr. 33) möglich war. In Bestätigung der damals gemachten Mitteilungen sahen wir bei paravenöser Injektion mehrfach ziemlich starke, aber rasch vorübergehende Infiltrate, und ebenso wie damals Ausbleiben des Fiebers. Herpes labialis sahen wir mitunter auch bei relativ kleinen Dosen, zumal bei der Erstinjektion. Irgend welche andersartigen Erscheinungen dagegen, insbesondere etwa Auslösung von septischen Erscheinungen, haben wir nie gesehen.

In einem Falle von schwerer destruierender Gelenkerkrankung, der 8 Tage nach der letzten Injektion zwischendurch ganz abgefiebert, unter akuten foudroyanten septischen Erscheinungen zu grunde ging, fanden sich Staphylokokken im Blut, welche ja bekanntlich in dem Saprophytengemisch nicht enthalten sind.

Gelegentlich beobachteten wir wohl Aufflackern von Cholecystitiden, besonders für einige Tage, das auf entsprechende Maßnahmen rasch wieder zurückging; aber im übrigen haben wir seit dem Abschluß der ersten Publikation (1926)

keine weiteren Nebenwirkungen beobachtet; insbesondere sei nochmals betont, was schon damals hervorgehoben wurde, daß wir weder anaphylaktische Zustände noch auch Eiweißkachexie je beobachteten. Auch bei anaphylaktischen Zuständen, wie Asthma, eosinophilem Ekzem u. s. w., sahen wir ausgesprochene anaphylaktische Reaktion nie, wohl aber ist nicht zu leugnen, daß einzelne Asthmatiker auf größere Anfangsdosen manchmal zunächst mit einer Verschlimmerung reagierten, die rasch verschwand, aber zu kleineren Anfangsdosen zwang (s. darüber später). Merkwürdig wenig psychische Reaktionen haben wir beobachtet, abgesehen von der einen bei einer Hysterischen, welche schon in der Dissertation von *Wolf* erwähnt ist. Die Ursache dürfte wohl in der oben geschilderten Art unseres Vorgehens gegenüber den Patienten liegen.

Dieses Fehlen von Nebenwirkungen in dem weiteren Verlauf unserer Beobachtungen hat uns veranlaßt, für unsere Dosen und unsere Art des Vorgehens die Entfernung der Koli und des Pyocyaneus nicht für notwendig zu halten; wir haben also das Alt-Saprovitan verwendet und, wie gesagt, damit keine jener Erfahrungen gemacht, wie sie oben erwähnt sind. Dabei war uns besonders maßgebend, daß wir eine kräftige Einwirkung auf den Körper als eine der Hauptvoraussetzungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles betrachteten. Unsere Erfahrungen mit der seit Jahren betriebenen Proteinkörpertherapie anderer Art hat uns immer wieder den Eindruck hinterlassen, daß die meisten der verwendeten Mittel, zumal der Proteinkörperreihe, unter dem Druck der Angst vor unangenehmen Nebenwirkungen von den Herstellern immer mehr verwässert werden, bis schließlich mit den Nebenwirkungen auch die Zahl der Erfolge immer geringer wird. Aus dieser Anschauung könnte man herauslesen, daß eine starke Reaktion des Körpers im Sinne hoher Temperatursteigerung und starker Herdreaktion notwendig sei zum Erfolg. Dies ist sicher nicht der Fall; wir sehen oft genug ausgesprochenen Effekt, nicht bloß hinsichtlich der subjektiven Beschwerden, sondern auch bezüglich des Blutbildes, ohne daß eine stärkere Temperatur oder Herdreaktion auftrat; immerhin hat es entsprechend dem oben Gesagten keinen Sinn und verspricht keinen Erfolg, aus Ängstlichkeit jede Temperatur- und Herdreaktion durch zu kleine Dosen zu vermeiden; das früher käufliche Saprovitan A enthielt in den ersten drei Ampullen zu wenig reaktionstüchtiges Material, als daß damit nennenswerte Erfolge erzielt werden konnten. Die Dosenfrage spielt, wie man sieht, auch hier eine sehr erhebliche Rolle.

Mit ihr hängen sicher manche Mißerfolge zusammen, aber unzweifelhaft noch mehr mit der falschen Auswahl der Fälle; gerade für den Praktiker, für den überhaupt die Saprovitanbehandlung ohne eine gewisse Anleitung immer eine difficile Sache ist, ist die Frage der Indikation und Kontraindikation von größter Bedeutung. Wir hatten früher als Kontraindikation in der Dissertation von *H. J. Wolf* aufgeführt: floride bzw. irgendwie noch aktive oder auf Aktivität verdächtige Tuberkulose der Lunge und schwerere Erkrankungen des Herzens mit selbst leichter Insuffizienz. Schon damals berichteten wir (Dissertation, S. 14), daß bei einer subakuten Glomerulonephritis und bei einer chronischen Nephritis im leichten Anfangsstadium jedesmal auf Saprovitaninjektion eine 1—2 Tage anhaltende Erythrurie mit

Steigerung des Albumens und der Leukocyten von unerheblichem Grade und rasch verschwindender Art eintrat. Dies und der sonstige negative Erfolg veranlaßten uns, chronische und akute Nephtritiden als Noli me tangere zu betrachten, ebenso sehen wir von Anfang davon ab, infektiöse Erkrankungen mit dem Saprophytengemisch zu behandeln, in diesem Fall ohne eine klinische Grundlage dafür zu haben, sondern nur aus allgemeiner Erwägung heraus. Die bisher von anderer Seite veröffentlichten Erfahrungen mit Endokarditis-, aber auch mit Encephalitisrezidiven scheinen uns darin recht zu geben. Ebenso möchten wir wieder mehr aus allgemeinen Erwägungen zu Vorsicht bei Cerebralsklerose raten; ganz besonders, wenn sie noch mit starker Hypertonie verknüpft ist. Bei Aortitis luica, soweit sie von Herzinsuffizienz bzw. stärkerer Schädigung des Herzens begleitet ist, würde ich die Saprophytenbehandlung a priori ablehnen. Bei einfacher luischer Aortitis halte ich sie für zwecklos, ja eventuell für provozierend; veranlaßt das Zusammentreffen von tabischen Krisen mit Aortitis trotzdem einen Versuch, so kämen nur wenig vorgeschrittene Fälle in Frage. Daß man kachektischen Menschen diese Therapie nicht zumuten darf, ist ja selbstverständlich, bei ihnen werden wir auch keine Umstimmung mehr erreichen.

Sicherlich handelt es sich um eine eingreifende Therapie, das drückt sich auch in der Gewichtsbeeinflussung aus; zumal die ersten Injektionen bedingen fast immer einen Gewichtsverlust; dieser Rückgang gleicht sich meist trotz Fortsetzung der Injektionstherapie rasch wieder aus und macht, ähnlich den Beobachtungen bei Typhus, raschem Anstieg Platz.

Was nun unsere Erfolge mit dieser Therapie anbetrifft, so seien sie zunächst unter dem Gesichtspunkte wiedergegeben, bei welchen Erkrankungen, unter welchen Bedingungen wir Erfolge beobachteten, worin diese Erfolge bestanden, wie groß etwa der Prozentsatz und endlich die Dauerhaftigkeit zu bewerten ist. Erst in zweiter Linie soll ein Vergleich mit den anderweitigen üblichen Methoden der Proteinkörperbehandlung versucht werden.

Mit welcher Vorsicht wir überhaupt therapeutische „Erfolge“ bewerten müssen, ist jedem erfahrenen Kliniker ja wohlbekannt. Bei den vorliegenden Fällen ist aus Gründen, die sich bald zeigen werden, eine noch größere Zurückhaltung erforderlich, immerhin erlaubt eine jetzt über 3jährige Beobachtung und Kontrolle ein einigermaßen zuverlässiges Urteil.

Folgende Gebiete werden von uns bevorzugt für die Saprovitanbehandlung: das Ulcus duodeni et ventriculi, bestimmte Cholecystitiden, bestimmte Adhäsionsbeschwerden des Abdomens, die Anaemia perniciosa bzw. sekundäre, durch Blutung entstandene Anämien, allergische Erkrankungen, wie Asthma bronchiale, das eosinophile Ekzem und tabische Krisen, endlich noch nichtentzündliche Arthritiden. Diese Auswahl hat sich allmählich von selbst vollzogen. Damit scheiden von vornherein eine ganze Anzahl von Zuständen aus, bei denen die andersartige Proteinkörpertherapie von vielen Seiten angewandt wird; z. B. die entzündlichen Gelenkerkrankungen, Gicht, Pyelitiden, Bakteriurien u. s. w. Wohl haben wir auch bei ihnen einzelne Versuche unternommen, aber ohne erkennbaren Erfolg.

Von Ulcera haben wir im ganzen weniger behandelt als Cholecystitiden,

obwohl das Material des Augusta-Hospitals besonders viel schwere schmerzhafte Ulcera umfaßt. Der Grund liegt in erster Linie darin, daß, wie ja bekannt, selbst derartige Ulcera in klinischer Behandlung sehr schnell schmerzlos werden, ohne daß es mehr bedarf, als der Diätetik und der Bettruhe; nur solche Ulcera, die nicht schmerzfrei werden, kamen zur Saprovitanbehandlung, früher meist erst, nachdem eine anderweitige Proteinkörpertherapie vorausgegangen war; auch heute noch liegen die Dinge bei diesen chronisch rezidivierenden Ulcera meist so, daß sie schon vorher eine Novoprotinkur oder Ähnliches hinter sich haben. Tritt bei solchen vorbehandelten schweren Ulcera im Anschluß an Saprovitanbehandlung Schmerzfreiheit ein, so könnte man sehr geneigt sein, einen Erfolg anzunehmen. Der auf diesem Gebiet Erfahrene weiß aber nur zu gut, daß selbst diese hartnäckigen Ulcera oft ganz plötzlich spontan, ohne erkennbare Ursache, von heute auf morgen schmerzfrei werden können. Diese Unsicherheit muß bei der Registrierung von „Erfolgen“ bei der Ulcusbehandlung in Kauf genommen werden. Selbst wenn man sie in Rechnung zieht, wird nicht zu leugnen sein, daß gerade von jenen schwersten Ulcera eine Anzahl erst auf Umstimmungsversuche mit Saprovitan reagiert hat. Es waren besonders solche darunter, die teils auf Grund des Röntgenbildes, teils auf Grund späterer Operation als penetrierende (zumal ins Pankreas) erkannt wurden. Der Prozentsatz der Erfolge war etwa 50% bei diesen Typen von Ulcera. Leider sind wir in keiner Weise in der Lage, anzugeben, warum in einem Falle der Erfolg eintrat und in anderen nicht, die bekannte Grundfrage der „Umstimmungstherapie“, welche die ganze Art von Therapie in manchen Kreisen, eben wegen dieser Unsicherheit, mißbeliebt gemacht hat. Mit ihr steht in engem innerem Zusammenhang die Frage, worin der Erfolg bestand; beim Ulcus ist sie sehr leicht zu beantworten: Von objektiven Zeichen steht im Vordergrunde Blutfreiwerden des Stuhlganges und das Verschwinden etwaiger Nischen bzw. Spasmen. Daß diese objektiven Erscheinungen nur bei einer kleinen Minderheit selbst der schwereren Ulcera vorhanden sind, ist bekannt. Bei der großen Mehrzahl müssen wir uns also mit der Feststellung des Schmerzfreiwerdens begnügen. Die naive Idee, daß die Säureverhältnisse sich gleichzeitig ändern müßten, geht von falschen Voraussetzungen über die Pathogenese des Ulcus aus und ist praktisch durch vielfache Untersuchungen widerlegt. Ist nun aber ein Ulcus, das von seinen heftigen Schmerzen befreit ist, geheilt oder in Heilung begriffen? Unsere klinische wie die anatomische Erfahrung lehren, daß dies keineswegs der Fall sein muß; das Ulcus kann durchaus in gleicher Weise, sogar anatomisch unverändert, weiterbestehen (*Gohrbandt, v. Hertlin, Bernheim*). Ja nicht einmal die oben genannten objektiven Zeichen, das Verschwinden der Spasmen, der Nischen, das Blutfreiwerden bürgen mit Sicherheit für eine Heilung. Dafür besitzen wir heute schon genügende Belege. Die Heilung k a n n anatomisch einsetzen unter solchen Bedingungen, aber in der Mehrzahl der Fälle scheint sie das nicht zu tun, sondern zumal das ältere Ulcus besteht fort, ohne Erscheinungen zu machen. Somit bleibt als sichergestellter Erfolg der Behandlung eigentlich nur eine subjektive „Heilung“, das Verschwinden der Beschwerden, das L a t e n t w e r d e n. Was die Dauerhaftigkeit unserer so charakterisierten Erfolge beim Ulcus betrifft, so hängt sie nach allem, was wir sehen, einmal von der Art des Ulcus, von der

Art der Konstitution, von den allgemeinen Lebensbedingungen ab. Aber auch hier besteht keine enge Beziehung; wir sahen Symptomloswerden von ins Pankreas penetrierenden Ulcera für 1—1½ Jahre, auf der anderen Seite Rezidivieren stecknadelkopfgroßer Ulcera schon nach 3—4 Wochen, eine Erfahrung, die offenbar von anderen geteilt wird. Im Durchschnitt dürfen wir aber sagen, daß es gelingt, die Mehrzahl der symptomlos gemachten schwereren Ulcera auf 1 bis höchstens 1½ Jahre beschwerdefrei zu halten. Haben wir hiermit mehr geleistet als sonstige Behandlungsmethoden bei diesen schweren hartnäckigen Ulcera, insbesondere als die anderweitige Proteinkörpertherapie, von der wir das Hypertherman bei diesen Ulcera bevorzugen? *H. J. Wolf* hat schon in seiner Dissertation zum Ausdruck gebracht, daß nach unserer Auffassung die Saprovitanbehandlung hier wohl mehr leisten dürfte als die Novoprotinbehandlung, aber kaum mehr als die Hyperthermaninjektion; dieses Urteil zu ändern, haben wir inzwischen keinen Anlaß gefunden. Wir möchten darum dem Praktiker raten, beim Ulcus lieber die weniger eingreifende und einfachere intravenöse Hyperthermantherapie zu benutzen.

Wesentlich anders liegen die Dinge für die Cholecystitiden; schon relativ früh stellte sich heraus, daß die Saprophytenbehandlung der Cholecystitis gegenüber besondere Wirksamkeit entfaltet. Schon in unserer Zusammenstellung 1926 waren die Mehrzahl der Fälle Cholecystitiden; dies hat sich bis heute in dem Grade fortgesetzt, daß mehr als die Hälfte unserer Fälle überhaupt Gallenblasenerkrankungen sind. Schon damals wurde betont, daß der Hauptnachdruck hier auf einer richtigen Auswahl der Fälle liegt. Es sind ganz bestimmte Typen von Gallenblasenerkrankungen, die wir durch die Saprophytenbehandlung zu beeinflussen vermögen, und sie richtig zu erkennen und beurteilen, verlangt immerhin eine gewisse spezialistische Schulung. Dieser Punkt ist zweifellos nicht nur eine Grundlage des Erfolges oder Nichterfolges, sondern auch entscheidend für die Frage, ob bei dieser Gruppe von Erkrankungen Schaden angerichtet werden kann; eine starke entzündliche Cholecystitis mit Neigung zu Suppuration mit Saprophyten zu behandeln, würden wir unter allen Umständen widerraten, ebenso alle schwereren Cholangitiden. In Betracht kommen nur vor allem zwei Typen: 1. die einfache Cholelithiasis, zumal bei klimakterischen Frauen, die sich klinisch durch das Auftreten von typischen Attacken ohne nennenswertes Fieber in Intervallen, jedoch ohne sonstige entzündliche Erscheinung manifestiert und bei der die Gallenblase nicht deutlich als gestaut zu fühlen ist; 2. die hinziehende Cholecystitis chronica, sei es mit, sei es ohne Steine, mit relativ geringen manifesten objektiven Symptomen, außer den oft (nicht immer) an die Nahrungsaufnahme gebundenen erheblichen Beschwerden, die sich auf Diätfehler stark steigern, den damit verbundenen Migräneattacken, prämenstruellen, leichten Temperaturanstiegen, meist verbunden mit starker dyskinetischer Obstipation, dauernder starker Empfindlichkeit der Gallenblasengegend. Bei ihnen zeigt die objektive Untersuchung oft ein deutlich entzündliches Blutbild, eine Deformation bzw. fehlende oder eingeengte Verschieblichkeit oder auch ungenügende Füllbarkeit der Gallenblase im Röntgenbild; der Gallenreflex fehlt bei der Duodenalsondierung fast immer, und wo er noch auslösbar ist, enthält die Galle häufig

vor allem Kolibakterien. Gerade diese letztere Art von chronischen Cholecystitiden wird sehr oft auch heute noch als Magenerkrankung aufgefaßt, wobei neben dem viscero-visceralen Reflex sicher die fast stets vorhandenen Adhäsionen zwischen Gallenblase, Duodenum, Magen, Netz und vorderer Bauchwand mitspielen. Sie bedingt nicht selten durch Angst vor der Nahrungsaufnahme starke Gewichtsabnahme. Zumal bei schwer arbeitenden Menschen kommt wegen der starken Einwirkung auf die Gesamtleistungsfähigkeit in vielen Fällen aus sozialen Gründen die Operation in Frage. Nach unserer Erfahrung sind diese Zustände sehr häufig, wie schon die relativ große Zahl unserer Fälle beweist. Auf der anderen Seite zögert man, diesen Patienten sofort zur Operation zu raten, da eine absolute Indikation nicht vorliegt und auch in der Mehrzahl der Fälle bei der Operation relativ geringe Veränderungen als Ursache der erheblichen subjektiven Beschwerden gefunden werden, ganz entsprechend den Ergebnissen der Cholecystographie und der Duodenalsondierung.

Der Prozentsatz unserer Erfolge ist hier nicht unerheblich, in etwa 60% der Fälle gelang es, diese sehr geplagten Patienten beschwerdefrei zu machen, selbstverständlich auch hier nicht ohne gleichzeitige Anwendung von Diätetik, Wärme, Atropin u. s. w. Der Einwand, daß diese Behandlung allein zur Beseitigung der Beschwerden genügt hätte, läßt sich bei diesen Typen deshalb sehr leicht widerlegen, weil sie alle erst nach einer längeren Periode dieser medikamentös-diätetischen Behandlung in unsere Hände kamen. Vielfach haben wir auch versucht, mit Duodenalspülungen (mit Magnesium sulfuricum u. s. w.) allein zum Ziel zu kommen und damit oft Erfolge erzielt. Nur da, wo dies nicht möglich war bzw. neben diesen Duodenalspülungen wurde die Saprovitantherapie durchgeführt. Die Patienten sind keineswegs alle Hospitalinsassen gewesen, sondern ca. $^1/_4$ wurden ambulant behandelt. Die Frage, worin der Erfolg bestand, ist nach der subjektiven Seite leicht zu beantworten: in dem Verschwinden der sehr lästigen Beschwerden und der psychischen Befreiung; objektive Beweise für den Erfolg sind: bessere Nahrungsaufnahme, rasches Steigen des Gewichtes; manchmal auch Abschwellen der etwas vergrößerten Leber; Rückgang der Senkungsgeschwindigkeit, des entzündlichen Blutbildes; Hand in Hand damit Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Beseitigung der Obstipation und recht oft auch der Migräneanfälle. Mitunter wird die Gallenblase wieder füllbar und der vorher fehlende Gallenreflex tritt auf; immerhin sind dies Ausnahmefälle. Es ist also alles in allem die Dyskinesie der extrahepatischen Gallenwege bzw. der ihr zu grunde liegende entzündliche Faktor, den wir beeinflussen, ohne daß wir weder die etwaigen Steine noch die Infektion selbst beseitigen. Die vorher manifeste Erkrankung wird latent, von einer anatomischen Heilung ist keine Rede und kann keine Rede sein. Was ist damit, abgesehen von dem Subjektiven, gewonnen? Die Antwort darauf muß die Frage nach der Dauerhaftigkeit dieser Erfolge geben. Schon früher hatten wir betont, daß die Dauerhaftigkeit offenbar beeinflußt wird von den Lebensverhältnissen; ganz analog wie beim Ulcus sehen wir, daß Beruf, Konstitution, Temperament, vor allem Erregbarkeit, und Lebensbedingungen im allgemeinen eine große Rolle spielen, aber hier tritt noch Alter und Geschlecht hinzu. Daraus ergibt sich, was ja ohne weiteres zu erwarten ist,

daß der Bureauarbeiter, der regelmäßig und diätetisch richtige Mahlzeiten einhalten kann, bessere Bedingungen hat, als z. B. die junge Frau mit mehreren Aborten und ehelichen Kämpfen u. s. w. Was wir heute über die Dauerhaftigkeit sagen können, sind nur ungefähre Schätzungen, die zumal durch die Beobachtung in der Privatpraxis unterstützt werden; sie bedürfen noch der genauen zahlenmäßigen Kontrolle. Etwa $^1/_4$ unserer latent gemachten Gallenblasenerkrankungen ist beschwerdefrei geblieben (zum Teil jetzt schon länger als 2 Jahre; zirka die Hälfte hat kurzdauernde Rezidive erlitten, $^1/_4$ dagegen hartnäckige, ernsthafte, langdauernde oder nicht zu beseitigende Rezidive, die bei einer Anzahl zum Rat der Operation führten.

Es fragt sich, lohnt sich unter diesen Bedingungen die Saprophytentherapie bei dieser Art von Gallenblasenerkrankungen überhaupt: 60% machten wir nur beschwerdefrei und von diesen bleiben nach den heutigen Eindrücken nur etwa 25% (also 15% der Gesamtzahl) beschwerdefrei, und auch bei ihnen wird nur eine Latenz der Erkrankung, keine anatomische Heilung erreicht!

Ärzte früherer chirurgischer Einstellung werden unter solchen Bedingungen geneigt sein, unsere Therapie abzulehnen und der Encheirese das Wort zu reden. Die große Mehrzahl jener Patienten wird aber die Encheirese ablehnen, wie es uns oft genug geschehen ist, sogar bei dem oben erwähnten letzten Viertel. Bei einem Teil endlich bietet die Operation wegen konstitutioneller oder anderweitiger pathologischer Bedingungen ungünstige Chancen; endlich ist aber die moderne Chirurgie mit uns Internen der Anschauung, daß es sich bei jenen chronischen Erkrankungen der Gallenwege, zumal den Cholecystitiden, nicht nur um eine Erkrankung der Gallenblase, sondern auch der Gallengänge handelt, die durch die Operation ebensowenig beseitigt wird, wie die leider gerade bei entzündlichen Cholecystitiden vorhandene starke Neigung zur ausgedehnten Adhäsionsbildung. Alle internen Abteilungen, die viele Gallekranke haben, können zahlreiche solcher erfolglos cholecystektomierten Patienten aufweisen, worauf *Umber* mit Recht hingewiesen hat.

Von einer internen Seite wurde dieser Therapie der Vorwurf gemacht, daß sie die Erkrankung lediglich latent mache; der Betreffende ist sich wohl nicht darüber klar geworden, daß das Wesen internen Erfolges in den allermeisten Fällen, abgesehen von akuten Infektionskrankheiten, in einem Latentmachen der Erkrankung besteht; confer die „Heilung“ der Tuberkulose, der Lues, der Herzinsuffizienz, der Pyelitis u. s. w. Solange wir also keine Methoden haben, die uns mehr geben, werden wir uns mit diesen Ergebnissen bei diesen sehr hartnäckigen und quälenden Zuständen zufrieden geben müssen.

Besonders auffallend und bemerkenswert war uns von Anfang an, daß gerade hier, auf dem Gebiete der Gallenwege, die anderweitige Proteinkörpertherapie nicht bloß uns, sondern auch anderen Untersuchern negative oder sehr geringe Erfolge gegeben hatte. Das trifft auch für die Versuche mit abgetöteten Bakterien zu, die wir mit Koli und mit Hypertherman durchführten.

Eine weitere größere Gruppe von Kranken, bei denen wir die Saprophytentherapie nach den ersten Erfolgen weitergeführt haben, sind die Adhäsionsbeschwerden; sie sind nicht nur eine diagnostische, sondern auch eine therapeutische Crux und um deswillen gefürchtet. Es sind etwa 80 Patienten,

die wir zum Teil schon mehrere Jahre beobachten. Die inneren Zusammenhänge der Schmerzauslösung sind ja bei diesen Adhäsionskranken häufig sehr kompliziert, in vielen Fällen offenbar lediglich durch Reflexwirkung auf die anliegenden Organe, sei es im Sinne der Dyskinese, z. B. des Darms, sei es im Sinne der Sekretionsstörung u. s. w., in anderen Fällen dagegen offenbar mehr direkt von Netz- u. s. w. Teilen ausgehend. Dazu tritt noch das Moment des Entzündlichen bzw. der latenten Infektion in solchen Adhäsionen, die im Anschluß an lokale oder allgemeine Peritonitiden enstanden sind, und endlich, gewiß nicht als letztes, das psychische bzw. neurogene, denn die meisten dieser Adhäsionskranken sind, wie bekannt, entweder neurosensibel oder psychopathologisch bzw. beides. Diese vielfachen Einflußmomente bedingen es ja auch, daß bei solchen Kranken so schwer Erfolge zu erreichen sind. Auf der anderen Seite kennt jeder Erfahrene, Chirurg wie Internist, die große Unsicherheit des operativen Vorgehens bei solchen Zuständen, die Gefahr der Neubildung bzw. Wiederbildung von empfindlichen Adhäsionen, so daß leider nicht selten der Zustand nach 2—3maliger Operation schlechter ist als vorher. Eben deswegen wären auch auf diesem therapeutisch so undankbaren Gebiete therapeutische Erfolge hoch zu bewerten. Zumal zu Anfang hatten wir bei manchen dieser Patienten ganz überraschende Erfolge; aber sie pflegten nie, wie schon früher ausgeführt, zu völliger Schmerzfreiheit zu führen; weitgehende Besserung und zeitweise Schmerzfreiheit haben wir etwa in 25—30% erreicht, aber auch die Besserung war meist nicht von langer Dauer; trat auf wiederholte Behandlung immerhin mehrfach ein. Auch diese Patienten waren, wie es bei dieser Art von Kranken eigentlich immer der Fall ist, schon sehr vielfach vorbehandelt worden. Bei ihnen aber möchten wir den suggestiven Einfluß, den die Saprovitantherapie ausüben kann, ziemlich hoch in Rechnung stellen, entsprechend dem oben Gesagten über die Wurzeln dieser Zustände; oft genug mochten dabei somatische und psychische „Umstimmung“ Hand in Hand gehen.

Während wir früher bei Colitis gravis, ulcerosa u. s. w. mehrfach Gutes sahen (s. Dissertation von *Wolf*, S. 12), haben wir inzwischen irgendwie entscheidende Erfolge nicht mehr davon gesehen, werden aber die Versuche bei diesen ja nicht häufigen Zuständen fortsetzen, die auch eine unserer schlimmsten therapeutischen Aufgaben bilden. Einen Vergleich zwischen anderweitiger Proteinkörpertherapie und der Saprovitantherapie hier zu ziehen, fällt schwer, da wir nicht genügend Versuche mit der ersteren gemacht haben.

Das Gebiet der Anämien, der perniziösen wie der sekundären mit Saprophyteninjektionen zu behandeln, mag wenig aussichtsreich erscheinen. Uns veranlaßte dazu der klinische Eindruck, daß kräftige „Reaktion“ auf Blutinjektion intramuskulärer und intravenöser Art häufig den Beginn einer Remission bei schwerer Perniciosa bilden. Wir konnten schon seinerzeit über einige gute Erfolge berichten und haben in dieser Beziehung auch weitere günstige Erfahrungen gesammelt, zum Teil auch von anderen Seiten mitgeteilt erhalten. Selbstverständlich bleibt, wie schon früher, nebenbei die Therapie mit As, Neosalvarsan, intramuskulär, intravenös, Blutinjektion, bestehen, und neuerdings, seit ca. $^3/_4$ Jahren, die Leberfütterung. Keineswegs jeder Fall von Perniciosa wurde den Saprophyteninjektionen unterworfen, sondern wieder nur solche, die nicht auf andere

Weise zur Remission zu bringen waren. Die Zahl der auf diese Weise behandelten Fälle ist deshalb nicht groß. Um so wertvoller war uns, wenn es mit Hilfe der Saprovitaninjektionen gelang, eine Remission zu erzwingen; daß auch dieses Urteil immer relativ subjektiv bleibt, ist wiederum jedem Erfahrenen geläufig, aber in einer Anzahl von Fällen war der Umschwung kaum zu leugnen. Wir haben es hier meist vorgezogen, das Saprovitan in anfangs sehr kleinen Dosen (0·0001) zusammen mit dem Blut intravenös zu geben. In einigen Fällen hat die Saprophytentherapie ebensowenig wie die Leberfütterung mit großen Mengen vermocht, den Tod abzuwenden. Selbstverständlich wird man sich hüten, bereits schwer kachektischen Perniciosafällen noch Saprovitan zu geben. Die Erfahrungen mit anderweitiger Proteinkörpertherapie bei der Perniciosa sind nicht groß. *v. Winterfeldt* hat mit Koliautovaccine gute Erfolge erzielt, ebenso wird aber auch von Milchinjektionen gleiches angegeben; einen Vergleich anzustellen, sind wir wegen des Mangels an eigener Erfahrung mit andersartiger Proteinkörpertherapie nicht im stande. Bei hartnäckigen sekundären Anämien, z. B. bei jungen Menschen im Anschluß an schwere Ulcusblutungen u. s. w., haben wir mehrfach als Provokation Saprophyten injiziert, nachdem vorher Arsen und Eisen u. s. w. ohne Erfolg geblieben war und die Blutwerte wochen- und monatelang auf niederem Stand verharrten; in einigen Fällen allem Anschein nach mit günstiger Wirkung.

Die Gelenkerkrankungen sind sonst ein besonderes Lieblingsgebiet der Behandlung mit allen Arten von Proteinkörpertherapie, und auch von unserer Seite wurde davon oft Gebrauch gemacht. Im Gegensatz zu den damit gemachten Erfahrungen, die von anderer Seite angegeben wurden, und auch im Gegensatz zu unseren, oft nicht schlechten Eindrücken, stehen aber unsere Beobachtungen über die Effekte der Saprophytentherapie. Gerade die hartnäckigsten und am schwersten zu behandelnden Gelenkerkrankungen, die chronisch entzündlichen, sei es infektiöser, sei es endokriner Art, haben auf die Saprovitanbehandlung meist ungünstig in dem Sinne reagiert, daß wohl eine starke Herd- und Allgemeinreaktion auftrat aber nicht wieder abklang, sondern häufig von da ab schubweise Verschlechterung eintrat. Ganz anders dagegen bei der einfachen Arthritis deformans auch hohen Grades. Hier ist es in einer ganzen Anzahl von Fällen gelungen, die Beschwerden erheblich zu mildern und auch die Beweglichkeit zu bessern. Auch hier wieder wurde die Saprovitantherapie erst angewendet, wenn wir auf die sonst übliche Behandlung nicht weiterkamen bzw. in einigen Fällen nach vorausgehendem Versagen von Caseosan bzw. Milchinjektionen.

Sehr interessant war für uns die Erfahrung mit allergischen Erkrankungen, vor allem Asthma, dann aber auch jener hartnäckigen Form von hereditärem Ekzem, die oft mit Eosinophilie im Blute und anderweitigen, manchmal alternierenden allergischen Erscheinungen verbunden ist. Asthmakranke hatten wir schon früher auf Grund zufälliger Erfahrungen mit intravenösen Injektionen lebender und toter Kolibakterien behandelt; inzwischen ist diese Therapie mit abgetöteten Bakterien auch von anderer Seite mehrfach empfohlen worden. Offenbar ist hier das wirksame Agens das Fieber selbst mit seiner „Umstimmung", alter Erfahrung der Asthmatiker entsprechend.

Wir haben auf Grund dieser Anschauung die Saprophyteninjektionen als zuverlässiges pyrogenes Mittel verwendet und oft dabei ausgezeichnete Erfolge gehabt, zumal bei jenen Fällen, bei denen das psychogene Moment, das in jedem Asthmakranken liegt, besonders stark hervortrat. Wir müssen aber ausdrücklich betonen, daß es eine Reihe von Asthmafällen gibt, bei denen die Saprophyteninjektion eher eine Verschlechterung auslöste, zumal klimakterisches Asthma, aber auch Asthma bei Menschen mit geschädigtem Herzen reagierte in dieser Weise: kleinste, eben Fieber erzeugende Dosen halfen dann manchmal weiter, in einigen Fällen mußten auch sie, vor allem des Herzens wegen, unterlassen werden. Daß es sich auch bei den positiven Fällen allermeist nicht um eine Heilung, sondern um eine temporäre Beseitigung des Asthmas handelte, ist klar; aber meist trat das einmal beseitigte Asthma nach Abklingen des Fiebers entweder nicht mehr oder erst nach einigen Tagen abgeschwächt wieder hervor. Ein sehr demonstratives Kapitel bilden jene oben geschilderten Fälle von allergischem Ekzem. Schon früher berichteten wir über vier von ihnen, inzwischen ist nur noch einer hinzugetreten. Sehr bald lehrte uns die Erfahrung interessanterweise, daß auch hier die erfolgreiche Behandlung im wesentlichen eine Dosierungsfrage ist. Leider läßt sie sich nicht von vornherein bei Beginn der Behandlung beurteilen. Bei einigen dieser Fälle ist der Erfolg bei der durchschnittlichen Dosierung schon deutlich erkennbar, selbst wenn man in Rechnung zieht, daß bei diesen Erkrankungen ebenso häufig spontane Stillstände, wie spontane Schübe vorkommen; steigert man dann aber in der üblichen Proportion, so kann, wie in einem Falle, die vierte Injektion ausgesprochen provozieren; in einem anderen schon früher erwähnten Fall trat sofort auf die erste (normalgroße) Dosis eine solche Provokation ein; späterhin wirkten bei ihm ganz kleine Dosen, häufiger gegeben, allem Anschein nach günstig.

Ein anderes, schon zur Neurologie gehöriges Gebiet, auf dem unser Material infolge der Fehldiagnosen besonders groß ist, sind die tabischen Krisen. Wir haben inzwischen im ganzen etwa 20 solche Fälle behandelt, darunter enorm schwere, mit 14tägigem unaufhörlichem Würgen. Schon früher haben wir über drei derartige Fälle berichtet. Unsere heutigen Erfahrungen lassen sich dahin zusammenfassen: leichtere Fälle kann man mit der gewöhnlichen Dosierung angreifen, aber auch bei ihnen ist es besser, mit kleineren Dosen anzufangen und diese lieber häufiger, jeden 3. Tag z. B., zu geben. Es genügt, zu Beginn eine Dosis von 0·0001, eventuell auch weniger; Schüttelfröste pflegen wir hier durchwegs zu vermeiden. Bei den schweren Fällen haben wir inzwischen schon 6mal erlebt, daß größere Dosen die schon abgeklungenen Krisen wieder provozierten. In einem Falle dieser Art wurde dagegen Phlogetanfieber (1 cm^3 intravenös) gut vertragen. In etwa der Hälfte der schweren Fälle blieb die Therapie entweder wirkungslos oder erleichterte nur für kurze Zeit; in der anderen Hälfte dagegen blieben die bis dahin ziemlich rhythmisch aufgetretenen Krisen weg; in dem einen Falle jetzt über 2 Jahre, in anderen traten sie erst nach einem Jahre wieder sehr gemildert auf. Dabei sind zwei Dinge zur Bewertung zu bedenken: 1. daß wir selbstverständlich immer gleichzeitig energische antiluische Therapie durchführten, was aber bei der Mehrzahl dieser Patienten schon vorher ohne

Einwirkung auf die Krisen geschehen war; 2. daß ja solche Krisen bekanntermaßen oft auch spontan plötzlich sistieren und für längere Zeit nicht wiederkehren. Das trifft zumal für die leichten Fälle zu, darum möchten wir auch darauf verzichten, die bei diesen eigentlich durchwegs erreichte Befreiung von Beschwerden ohne weiteres auf das Konto der Saprophytenbehandlung zu setzen. Die Zahl der Rezidive bei diesen leichten und mittelschweren Fällen war gering, ca. $^1/_4$ der Fälle, aber wieweit hierbei die antiluische Therapie selbst mitwirkte, wird sich nicht entscheiden lassen. In einigen Fällen dieser Art haben wir Saprovitan zusammen mit Neosalvarsan in einer Spritze gegeben, dabei trat ganz außerordentlich starke Reaktion sowohl hinsichtlich des Gesamtkörpers, wie hinsichtlich der Fieberhöhe ein, u. zw. selbst bei der Hälfte der Normaldosis des Saprovitan. Die anfänglich gehegte Erwartung, dadurch auch besondere therapeutische Effekte zu erzielen, erfüllte sich jedoch nicht, im Gegenteil, eine gewisse Provokation auf die tabischen Krisen war nicht zu verkennen.

Übersieht man die Gebiete, auf denen wir therapeutisch mit Saprovitan etwas genützt zu haben glauben, so fällt ins Auge, daß es gerade besonders hartnäckige und sonst wenig beeinflußbare Zustände sind, die hier in Betracht kommen, und dies scheint uns, bei aller Vorsicht der Beurteilung und Skepsis bezüglich der Frage des therapeutischen Erfolges, selbst da die Fortsetzung dieser Therapie zu rechtfertigen, wo der Prozentsatz dauernder Erfolge recht niedrig ist. Bei diesen Zuständen bedeutet vielfach eine längere Pause schon für die gequälten Patienten einen großen Gewinn an Erholung in körperlicher und seelischer Hinsicht. Das Bedauerliche bei dieser Therapie ist dasselbe, was wir bei der ganzen Proteinkörpertherapie immer wieder feststellen müssen, die Unberechenbarkeit des Erfolges im einzelnen Falle.

Von besonderem Interesse war es für uns, dem inneren Wesen der Bakterienwirkung nachzugehen. Zwei Fragen beschäftigten uns hier in erster Linie: Sind die Effekte, welche die Injektion hervorbringt, denen einer echten Bakterieninfektion irgendwie zu vergleichen oder nahestehend? Und die zweite Frage: Bestehen, am inneren Milieu des Körpers gemessen, soweit uns dies möglich, irgend welche grundsätzlichen Unterschiede zwischen der Saprophytentherapie und der Behandlung mit anderweitigen Reizkörpern?

Was die erste Frage anlangt, so sagt schon die klinische Beobachtung, daß von einer Parallele zur echten Infektion keine Rede ist, aber auch die von *J. H. Wolf* vorgenommene Kontrolle des Blutbildes ergibt dasselbe: Wohl erfolgt die Verschiebung des Blutbildes in gleicher Richtung wie bei der echten Infektion, aber der Ablauf der Blutreaktion ist ein total verschiedener, er entspricht lediglich einem kurzen, einmaligen, rasch vorübergehenden Reiz an Stelle der kontinuierlichen tiefergreifenden Reizung der echten Infektion mit ihren verschiedenen Reaktionsphasen. Wie ausgesprochen auf der anderen Seite die Wirkung der Saprovitaninjektion auf das Blut ist, dafür spricht nicht nur die Verschiebung des weißen Blutbildes im Sinne der Leukocytose, der Linksverschiebung, des Monocytenanstieges, sondern auch die Tatsache, daß wir mehrfach Myelocyten im strömenden Blut auftreten sahen. Umgekehrt trat bei von vornherein entzündlichem Blutbild oft Senkung der Leukocytenzahl auf die

Norm ein. Ein Zusammenhang zwischen Stärke und Art der Reaktion, Blutbild und klinischem Erfolg ließ sich nicht feststellen.

Andere Veränderungen, welche unter den Saprophyteninjektionen im Blute eintraten, waren eine mäßige Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, eine Veränderung des Gesamteiweißes im Serum (in der Mehrzahl der Fälle) und endlich in allen Fällen Vermehrung des Albumen-Globulin-Quotienten zu gunsten des Globulins.

Damit sind wir im stande, die zweite oben gestellte Frage zu beantworten: Die geschilderten objektiven Veränderungen des Blutes nach der Saprophytenbehandlung zeigen nichts, was uns nicht schon von der Wirkung der anderweitigen Reizkörpertherapie bekannt wäre, so daß, nach diesem Maß gemessen, ein Unterschied zwischen unserem Vorgehen und der sonstigen Reizkörpertherapie nicht bestünde. Mutatis mutandis würde nach diesem Maß das aber auch für die Malariatherapie zutreffen, und doch ist es klar, daß tiefgreifende klinische Unterschiede bestehen zwischen der Malariatherapie und der anderweitigen Reizkörperbehandlung. Ähnlich liegen die Dinge auch für die Saprovitanbehandlung: Wir sehen, daß sie schon, nach klinischem Maßstab gemessen, in wesentlichen Punkten von der sonstigen Reizkörperwirkung sich unterscheidet. Bei Erkrankungen, bei denen diese versagt, erreichen wir mit Saprovitaninjektionen bemerkenswerterweise Erfolge, und umgekehrt: auf der anderen Seite bei manchen Zuständen, bei denen wir, wie z. B. bei Pyelitiden, Kolivaccine, bei entzündlichen Arthritiden mit sonstigen Reizkörpern Gutes erzielen, versagt die Saprovitanbehandlung bzw. leistet nichts Nennenswertes. Rein biologisch gesehen, unterscheidet sie sich ja auch grundsätzlich von der übrigen Reizkörpertherapie, da es sich um eine künstlich gesetzte Infektion mit lebenden Bakterien handelt, also um einen Vorgang, der in der Mitte zwischen der Injektion von abgetöteten Bakterien und der künstlichen Malariainfektion steht und mit dieser letzteren die starke Einwirkung der Infektion auf den Gesamtorganismus gemein hat, mit der Infektion von abgetöteten Bakterien dagegen die Gefahrlosigkeit, immer unter der Voraussetzung, daß die Dosierungsbedingungen eingehalten werden und nicht schematisch verfahren wird.

Der Stand der operativen Behandlung der gastrischen Krisen der Tabiker.

Von Priv.-Doz. Dr. **Felix Mandl,** Assistent der Klinik Hochenegg, Wien.

Mit 5 Abbildungen im Text.

Inhaltsübersicht.

Seite

Indikation 152
1. Die epidurale Injektion 153
2. Die paravertebrale Injektion 154
Technik 154
3. Die Splanchnicusanästhesie 157
Operative Eingriffe 159
A. Peripher ansetzende Operationen 159
1. Die sog. Ennervatio ventriculi (*Latarjet-Wertheimer*) 159
2. Exstirpation oder Dehnung des Ganglion solare (*Leriche, Jaboulay*) 160
3. Die Splanchnicusresektion (*Jean, Förster*) 160
4. Die Resektion der Rami communicantes (*v. Gaza*) 161
5. Die subdiaphragmatische doppelseitige (Vagotomie *A. Exner*) 163
B. Central ansetzende Operationen 165
1. Die Durchschneidung der Vaguswurzel nach *Förster-Küttner* 165
2. Die Durchschneidung der hinteren bzw. vorderen Thorakalwurzel (*Förster-Küttner*) . 166
3. Die Operation nach *Guleke* und die *Franke*sche Operation 171
4. Die Durchschneidung des Vorderseitenstranges (Chordotomie) 172
Mehrfache Eingriffe 176
Literatur 177

Die klinische Diagnose Tabes ist heute einwandfrei zu stellen. Das pathologisch-anatomische Bild der Krankheit ist aber noch nicht geklärt. Das muß deshalb vorausgeschickt werden, um verständlich zu machen, daß wir auch in dieser Beziehung über einige Symptomengruppen der Tabes, wie z. B. über die gastrische Krise[1] sehr wenig und einander Widersprechendes wissen. Daß diese Tatsache alle therapeutischen Versuche ungünstig beeinflußt, ist klar.

Nach *Nageotte* handelt es sich bei der Tabes um einen Entzündungsprozeß, der zunächst auf die hinteren Wurzeln beschränkt ist und der in weiterer Folge auch eine Degeneration der Hinterstränge zur Folge hat. Die Wurzelneuritis soll eine konstante Erscheinung der Tabes sein. Auch die vorderen Wurzeln werden allmählich von dem Krankheitsprozeß ergriffen, erweisen sich aber im weiteren Verlaufe resistenter als die hinteren Wurzeln. Allmählich können sich auch intramedullare Abschnitte verändern.

Richter hält die Veränderungen der Wurzelnerven im Sinne *Nageottes* für die primäre Läsion und meint, daß von hier aus auch die hinteren Wurzelzüge eine sekundäre Entartung erfahren.

Spielmeyer nimmt an, daß die Hinterstrangveränderungen als selbständiges, nicht sekundäres Krankheitsbild zu werten sind.

[1] Gastrische Krise = g. K.

Nach *Strümpell* beginnt die tabische Nervendegeneration regelmäßig in der Wurzelzone und die hinteren Wurzeln nehmen beständig an der Degeneration teil. Die grauen Hinterstränge werden bei der Tabes immer degeneriert vorgefunden. Auch die *Goll*schen Stränge erkranken regelmäßig, ganz besonders ihre hinteren Partien. Hingegen bleiben die an die Commissur angrenzenden Gebiete auffallend lange von der Erkrankung verschont. Allerdings teilt letztere Ansicht *Adamkiewicz* nicht. *Moritz* vertritt auch die Ansicht, daß der Degenerationsprozeß in den Hintersträngen des Rückenmarks lokalisiert ist. Die Hinterwurzeldegeneration sei konstant. Die Erkrankung der Hinterwurzeln stellt auch das Primäre des Leidens dar und die weitere Degeneration der Hinterstränge geht nach dem Gesetze der sekundären Degeneration vor sich. In den Spinalganglien lassen sich Veränderungen nicht mit Regelmäßigkeit nachweisen. Die Hypothese, daß in jenen als den trophischen Centren der sensiblen peripheren Neurone der erste Angriffspunkt der Erkrankung zu suchen sei, entbehrt also einer sicheren anatomischen Grundlage. „Der kürzeste Ausdruck für die Lokalisation der tabischen Erkrankung lautet offenbar so, daß das periphere sensible Neuron in seinen proximal von den Spinalganglien gelegenen Abschnitten erkrankt. Aber auch der distal von den Spinalganglien gelegene Teil des peripheren sensiblen Neurons bleibt von der Erkrankung nicht verschont. Es finden sich vielmehr recht häufig auch Degenerationen in den peripheren sensiblen Nerven. Das ganze periphere sensible Neuron kann also der Erkrankung unterliegen“ (*Moritz*).

Auch im vegetativen System sind Veränderungen der verschiedensten Art festgestellt worden.

So fand *Roux* im cervicalen Teil des Sympathicus, Splanchnicus und im thorakalen Sympathicus auffallende Veränderungen der zarten Markfasern, die aus den hinteren Wurzeln stammen. Es fanden sich weiter Atrophien des bulbären Vaguskernes (*Pierret*), Sklerosen der Vaguskerne (*Demange*), diffuse Sklerosen des Ependyms des 4. Ventrikels (*Kahler*) u. s. w.

Es spielen also schon nach der Histopathologie sowohl der Vagus als auch der Sympathicus eine gewisse Rolle. Sind schon diese Befunde der pathologischen Veränderungen bei der Tabes im allgemeinen nicht eindeutig, wissen wir über die Pathogenese jener eigenartigen, anfallsweise oder dauernd auftretenden Schmerzzustände, deren Ursprung in innere Organe verlegt wird und die man als Krisen bezeichnet, noch viel weniger. Solche Schmerzzustände sind als Magen-, Darm-, Mastdarm-, Blasen-, Urethral-, Herzkrisen u. s. w. bezeichnet worden. Am häufigsten sind wohl zweifellos die g. K. Sie sind auch relativ am besten chirurgisch zu beeinflussen, obwohl wir über ihre Entstehung nicht viel wissen. Ihre Diagnose, die an dieser Stelle nicht weiter zu besprechen ist, ist in ihrer Abgrenzung von anderen abdominellen Schmerzzuständen nicht immer einfach. Es kommen die Bleivergiftung, Gastritis, Carcinoma ventriculi, Ulcus ventriculi, Cholelithiasis, Angina abdominalis, Intercostalneuralgien u. s. w. in zahlreichen Fällen differentialdiagnostisch in Betracht.

Viele Fälle sind mit den sog. lancinierenden Schmerzen kombiniert und von den sensiblen Erscheinungen in der Magengegend nicht zu trennen. Von den lancinierenden Schmerzen nimmt *Wagner-Jauregg* an, daß der Angriffspunkt des Reizes das periphere Neuron darstelle.

Die Voraussetzung der chirurgischen Inangriffnahme, die ja dem Leiden als solches nichts anhaben kann, ist nun die Kenntnis der Leitungsbahn aller für die Erscheinungen der g. K. in Betracht kommender Nerven. Mit dieser steht und fällt jede exakte chirurgische Therapie. Leider steht es aber diesbezüglich — wie gesagt — schlecht.

Von den bei g. K. als Schmerzleiter in Betracht kommenden Nerven wurde zunächst der Vagus sowohl in seinem bulbären Anteil, als auch in seinen peripheren Gebieten als ursächlich in Betracht gezogen. Die meisten Autoren, die an eine Beteiligung dieses Nerven denken, vermuten, daß derjenige Teil des Vagus in einem abnormen Reizzustand versetzt ist, in dem die vom Magen kommenden Sinneseindrücke endigen (*Rosenthal*). So seien auch die Kombinationen der g. K. mit Larynxspasmen, Dyspnöe, Bradykardie, Angst, Schwindel, Bleichwerden des Gesichtes als Vaguskrise zu erklären (*Cade* und *Leriche*). Gegen diese Vagustheorie wurde vielfach Stellung genommen (*Müller* und *Neumann*), da die histopathologischen Befunde inkonstant seien und da es zweifelhaft schien, ob die sensible Leitungsbahn für den Magen überhaupt über den Vagus verlaufe. Auch der Sympathicus soll hier eine entsprechende Rolle spielen. Wir wissen ja heute, daß die sensiblen Eindrücke, die vom Magen her kommen, den Plexus solaris passieren und daß sie über den Weg des Splanchnicus maior durch die Rami communicantes zu den hinteren Wurzeln ziehen (*Head, Neumann, Kappis, Müller*). Nach *Cade* und *Leriche* spricht für diese Annahme: Beengtsein des Thorax, Gürtelschmerzen, Hyperästhesie der unteren Thoraxpartie, Steigerung des epigastrischen Reflexes u. s. w.

Nun verdanken wir dem Aufleben der Chirurgie des sympathischen Nervensystems auch sehr genaue anatomische Untersuchungen des Magens und seiner nervösen Geflechte und ich will an dieser Stelle vor allem an die Arbeit von *Kümmel* jun. erinnern. Das als Plexus coeliacus und solaris bezeichnete Flechtwerk des abdominellen Sympathcius, das an der Vorderfläche der Aorta abdominalis liegt, gibt den Gefäßen folgend, sekundäre Plexus ab, die sich längs der Gastrica sinistra auch zum Magen wenden und auch mit dem Vagus vielfach in Verbindung treten. Anderseits legt sich der Vagus nach Durchtritt durch das Zwerchfell auf die Vorderfläche des Magens, „verschmilzt und anastomosiert mit den Verzweigungen des Plexus solaris, an dessen starken Flechtwerk er sich damit ausgiebig beteiligt". Von hier ziehen auch Äste zur großen Kurvatur.

Auch *L. R. Müller* zeigt deutlich die innigen Bindungen zwischen sympathischen und parasympathischen Fasern im Bereiche des Magens auf, so daß eigentlich nach diesen Befunden von einer gesonderten Innervation eines Systems der vegetativen Nerven nicht mehr gesprochen werden kann. Daß das für alle therapeutischen Versuche sehr wesentlich ist, muß nicht erst betont werden.

Erschwerend für jede Erkenntnis und Therapie wirkt weiter der Umstand mit, daß das klinische Bild der g. K. sehr verschieden sein kann.

Die meisten Forscher, die sich mit dem Gegenstand beschäftigt haben, versuchten natürlich die klinischen Bilder, die sich bei g. K. darboten, übersichtlich zu ordnen.

So sprach *Fournier* von Krisen, bei denen nur Erbrechen auftritt; von solchen, bei welchen die Gastralgie im Vordergrunde steht; von der großen „Magenkolik" und von Fällen, bei denen nur Anorexie besteht.

Cade und *Leriche* sprechen von einer gewöhnlichen Form: Schmerz, Erbrechen, schlechtes Allgemeinbefinden. Die Beteiligung des Darms ist in Form von Diarrhöen oder Obstipation konstant. Dann gebe es noch eine atypische Form; einen rein gastralgischen Typ ohne

Erbrechen; einen rein vomitären Typ ohne Schmerz; einen eiskalten Typ mit Cyanose, Abkühlung und Diarrhöen und endlich eine „schwarze Krise“ (*Charcot*) mit Blutbrechen. Schließlich seien einige Fälle durch Bulimie und ungewöhnlichen Speichelfluß (*Reichmann*) charakterisiert.

Pal spricht von: 1. Erscheinungen motorisch-sekretorischer Natur, 2. lancinierenden Schmerzen im Bereiche des Magens analog den lancinierenden Beinschmerzen und 3. von abdominellen Gefäßkrisen, die mit Steigerung des Blutdruckes einhergehen.

Shawe teilt die g. K. den Symptomen nach ein 1. in solche mit oberflächlichen Schmerzen. Hier wäre die *Förster*sche Operation am Platz, 2. in solche mit Eingeweideschmerzen. Für diese macht *Shawe* den Vagus und Sympathicus verantwortlich und 3. in solche mit motorischen Erscheinungen. Hier wäre der Vagus schuldtragend und ein Eingriff an diesem System zweckmäßig.

Wir werden noch später sehen, daß die Folgerung bzw. die Indikation zu einem bestimmten Eingriff auf Grund bestimmter Symptome nicht richtig ist. Aber immerhin sind diese Versuche sehr wichtig! Ein klarer Fall, z. B. nur Schmerz oder nur Erbrechen würde zumindest die Indikation zu einem ganz bestimmten Eingriff sehr nahe legen. Bei rein sensiblem Typus könnte man wirklich hoffen, durch Unterbrechung der sympathischen Bahn an irgend einer Stelle (Hinterwurzeln, Rami communicantes, Splanchnicus) einen sicheren therapeutischen Erfolg zu erzielen. Hingegen käme bei gleichzeitigen Larynxspasmen, Bradykardie u. s. w. eine Operation am Vagus in Betracht.

Nun scheitern aber alle derartigen Versuche sehr oft schon daran, daß wir reine Typen von g. K. nach den oben beschriebenen Richtungen nicht kennen und weiter hat hier schießlich die praktische Erfahrung einen Strich durch alle Theorie dadurch gemacht, daß wir nach Operationen direkt in paradoxer Weise sehen, daß gerade die Symptome, die man durch Angriffe an bestimmten Systemen zu unterbrechen hoffte, bestehen bleiben, während die nicht direkt lädierte Bahn ihre Funktion einstellt. Ich komme darauf noch zurück.

Wie auch immer die jeweilige Symptomatologie der g. K. in Erscheinung tritt, muß festgestellt werden, daß diese Zustände, wie wir sie bei der Tabes als Krisen finden, ganz einzigartig sind. Denn die verschiedensten krankhaften Prozesse, die sonst bei Erkrankung der in Betracht kommenden Teile des Centralnervensystems zu finden sind, wie z. B. Entzündungen und Tumoren, rufen niemals einen ähnlichen Symptomenkomplex hervor. Da diese Krisen aber auch bei vorgeschrittener Tabes nicht regelmäßig sind, muß angenommen werden, daß bei g. K. verschiedene Teile der von der Tabes befallenen Gebiete des Centralnervensystems oder des vegetativen Nervensystems auf ganz besondere Weise erkranken. Es ist wichtig hierbei der klinisch einwandfrei festgestellten Tatsache zu gedenken, daß anderseits bei der Tabes eine so vollkommene Anagesie der bauchinneren Organe zu finden ist, daß sogar Perforationen ohne Schmerzerscheinungen vorkommen können.

Diesbezüglich hat vor kurzem *Lagemann* mitgeteilt, daß sich in der Literatur der letzten 10 Jahre 5 Fälle von Appendix und Magengeschwürsperforationen finden, die ohne die charakteristischen Zeichen des Schmerzes, der Deffense musculaire u. s. w. einhergingen (*Conner, Krecke, Hauser, Lehmann, Preuss, Jakobi*).

Von der vollkommenen Analgesie des inneren Bauchraumes bei einem Tabiker konnte ich mich übrigens vor kurzem auf andere Weise überzeugen.

Ich nahm an der Klinik *Hochenegg* bei einem 45 Jahre alten Mann eine Resektion eines callösen penetrierenden Magengeschwüres vor. Nach örtlicher Betäubung der Bauchdecken

wurde eine Splanchnicusanästhesie nach *Braun* ausgeführt, die aber technisch mißlang. Nichtsdestoweniger wurde eine subtotale Magenresektion unter starkem Zug am kardialen Magenanteil ohne die geringsten Schmerzen des Patienten ausgeführt.

Alle unsere chirurgischen Maßnahmen zielen dahin, die Schmerzleitung zu unterbrechen. Gelingt dies mit dieser oder jener Operation nicht, so ist das ein Beweis dafür, daß im jeweiligen Falle eben die Operationsmethode insuffizient oder überhaupt nicht indiziert war. Die genaue Kenntnis des theoretischen Schmerzleitungsweges ist aber Voraussetzung für jeden therapeutischen Versuch.

Die Innervation des Magens erfolgt vom sympathischen und parasympathischen System (Vagus) aus. Der linke Vagus zieht auf der Vorderseite des Oesophagus gegen die Kardia hin. Er schickt seine Äste hauptsächlich zum Fornix und zu den zwei oberen Dritteln des Corpus ventriculi. Der rechte Ast versorgt die Hinterfläche des Magens und er ist es, der auch innige Bindungen mit den sympathischen Geflechten eingeht (*L. R. Müller*).

Operativ sind natürlich hauptsächlich seine Endverzweigungen faßbar, viel schwieriger seine Kernregion (s. Operationen).

Die Endverzweigungen sympathischer Geflechte stammen in der Magengegend aus dem Plexus coeliacus. Von hier aus ziehen nach *Neumann* und *Kappis* die schmerzleitenden Nerven längs der großen Gefäße zu den sympathischen Ganglien, werden im Splanchnicus maior und minor vereinigt und gehen von hier durch die Rami communicantes des 6.—8. Dorsalnerven zum Rückenmark. Die Innervation ist bilateral. Wir wissen, daß auch die Überlagerung der Dermatome bei der Schmerzleitung eine sehr wichtige Rolle spielt.

Vieles ist aber noch nicht sichergestellt. So wird z. B. angenommen, daß „die Überleitung der Erregung von den Fasern des Splanchnicus auf die sensible Bahn des spinalen Systems, welche durch die Ausstrahlungen der Schmerzen auf die Haut zum Ausdruck kommt", schon im Spinalganglion erfolgen kann (*Müller*).

Von den hinteren Wurzeln treten die sensiblen Bahnen in das Rückenmark ein, zum Teil erfolgt ihr Weg dann in den gleichseitigen Hintersträngen, die bis zur Medulla oblongata ziehen. Ein anderer Teil der hinteren Wurzeln tritt in die graue Substanz der Hinterhörner ein, kreuzt hierauf die Mittellinie und steigt dann im Vorderseitenstrang der gegenüberliegenden Seite zum verlängerten Mark auf.

Die Bahn in der Medulla selbst, sowie im Großhirn (?) kommt für unsere Betrachtung nicht in Frage.

Jedenfalls sehen wir, daß diese Leitungsbahn: Sympathische Nerven—spinales System an vielen Punkten operativ erreicht werden kann. Alles das gilt aber noch nicht als abgeschlossen. So werden wir dann noch später hören, daß z. B. hinsichtlich des Verlaufes von sensiblen Fasern in den vorderen Wurzeln die Diskussion noch läuft; daß die Vorderseitenstrangbahn noch nicht ganz erforscht ist u. s. w.

Die Innervation des Magens ist bilateral und erfolgt im Bereiche des 6.—8. Dorsalsegmentes (*Meyer-Gottlieb*). Praktisch wird aber diese Tatsache durch die Überlagerung der einzelnen Dermatome vielfach gestürzt.

Wir haben also nach alldem gesehen, daß der Ort, wo die Schmerzleitung bei Kranken mit g. K. unterbrochen werden kann, vielfältig und teilweise unbestimmt ist. Das ist wohl ein ausschlaggebender Faktor, an dem so manche Operationsmethode scheitern kann.

Zu den bisher aufgezählten Schwierigkeiten einer rationellen chirurgischen Behandlung kommen aber noch andere hinzu: Ein Augenblickserfolg nach einer Operation wird oft durch die Tatsache zu schanden, daß sich natürlich die Krankheit im Laufe der Zeit auch auf Nervengebiete erstrecken kann, die seinerzeit nicht in das Operationsgebiet fielen. Zu bedenken ist weiterhin, daß die allermeisten Kranken erst nach entsprechend langer medikamentöser Therapie auf die chirurgische Station kommen und fast durchwegs Morphinisten sind. Daß das die allfällige Beurteilung des Operationsresultates erschwert, liegt auf der Hand. *Pal* meint sogar, daß die mit g. K. behafteten Tabiker, die einmal Morphin versucht haben, niemals mehr operativ geheilt werden können.

Das wären im großen und ganzen die Schwierigkeiten, die sich der chirurgischen Therapie in den Weg stellen. Sie sind aber sicher nicht groß genug, um unsere Hilfe diesen Kranken zu versagen, die meist auf internem Wege nicht zu heilen sind und denen Tod durch Selbstmord oder Inanition droht.

Indikation.

Eine strikte Indikation zur Operation bei g. K. wurde bisher nicht aufgestellt. Es ist eigentlich auch noch niemals zwischen Chirurgen und Neurologen diesbezüglich zu einer Diskussion gekommen. Die Frage: Soll man im Frühstadium operieren oder erst als ultima ratio, ist auf breiter Basis bisher gar nicht erörtert. Und so gehen die Ansichten über diesen Punkt noch recht weit auseinander.

Nach meinen Erfahrungen übergeben die Wiener führenden Neurologen, unbefriedigt von den bisherigen Ergebnissen, Patienten mit g. K. nur ungern und selten dem Operateur.

Die Unsicherheit der Indikationsstellung wird vielleicht auch durch die Tatsache beeinflußt, daß die g. K. sowohl im Initialstadium der Tabes, als auch nach jahrelangem Bestand des Leidens auftreten kann. So berichtet z. B. *Fournier* (zit. bei *Cade* und *Leriche*), daß es vielfach erst 10—20 Jahre nach Auftreten der Tabes zu g. K. gekommen sei. *Cade* und *Leriche* meinen, daß „ein Tabiker mit g. K. operiert werden soll". *Förster* operiert dann, wenn jede innere Therapie versagt. Ein ganzes Heer von konservativen Methoden steht hier in Aktion (hochgespannte Wechselströme, Röntgen, Radium, Hydrotherapie, Salicylate, Adrenalin, Orexin, antiluetische Therapie). In letzter Zeit kam die Fiebertherapie nach *Wagner-Jauregg* hinzu. Man hört auch von zeitweiligen Erfolgen der Reizkörpertherapie. Große und vor allem sichere Erfolge sind aber allen diesen Methoden nicht beschieden. Ich glaube also, daß die innere Behandlung nicht so weit getrieben werden darf, daß die Patienten in einen Körperzustand geraten, der an und für sich schon das Überstehen einer größeren Operation schwierig gestaltet. Ganz besonders ist aber davor zu warnen, daß man von Morphin allzu ausgiebig Gebrauch macht.

Ist einmal der sog. „Status criticus“ erreicht, wo man von krisenhaften Anfällen gar nicht mehr sprechen kann, da der Paroxysmus einem jämmerlichen Dauerzustand gewichen ist, ist wohl auch schon der günstige Augenblick für eine operative Therapie versäumt. Solche Patienten weisen nicht selten Gewichtsverluste von 30—40 *kg* auf. Es sollte also doch nach mehrwöchiger vergeblicher innerer Behandlung irgend eine operative Methode versucht werden. V o r einer größeren Operation müßte, insbesondere bei sehr herabgekommenen Kranken, ein Versuch mit einer der nun zu besprechenden Injektionsbehandlungen gemacht werden.

1. Die epidurale Injektion.

Ihre Aussichten sind bei g. K. sehr gering und ihre Ausführung, von *Laewen* vor Jahren propagiert, ist seither wieder von ihrem Initiator fallen gelassen worden. Es verbleibt also nur ein gewisses theoretisches Interesse an diesem Verfahren, über das ich kurz berichten will.

Durch diese Methode, die ich bei anderen Zuständen, z. B. der Wurzelischias, mit großem Erfolge vielfach anwende, wird durch Injektion von 50 bis 60 cm^3 $^1/_2\%$iger Novocainlösung eine Anästhesie von Blase, Damm, Wurzelgebiete der ischiadischen Nerven u. s. w. erzeugt. Zu höheren Regionen, deren Ausschaltung bei g. K. in Betracht kommt, kann das Anaestheticum unter normalen anatomischen Verhältnissen nicht aufsteigen.

Nun hat *Laewen* berichtet, daß er in einem Fall von schweren tabischen Magenkrisen durch epidurale Injektion von 50 cm^3 $^1/_2\%$iger Lösung von Novocain und Natriumcarbonat mit nachfolgender Beckenhochlagerung die Schmerzen beseitigen konnte. Einige Monate später kam es aber zu einem Rezidiv. Nun hatte die abermalige epidurale Injektion keinen Erfolg mehr. Zweifellos handelte es sich also schon nach der ersten Injektion von *Laewen* um eine spontane Remission, die irrtümlicherweise als Erfolg des Verfahrens gewertet wurde.

Heile hat die Idee geäußert, ob es nicht möglich wäre, die epidurale Injektion aus differentialdiagnostischen Gründen zwischen spinalen und vagischen Krisen anzuwenden. Dieser Vorschlag wird aber in Hinblick auf die Tatsache, daß bei keiner Krisenart mit dem Verfahren etwas auszurichten ist, auch bei dem *Heile*schen Anwendungsgebiet gegenstandslos.

Nach *Laewens* weiteren Erfahrungen blieb die Methode in einigen anderen Fällen fast ganz ohne Wirkung. Die Schmerzen wurden nur wenig gemildert, das Erbrechen überhaupt nicht beeinflußt. Hingegen kam es in 2 Fällen zu Intoxikationserscheinungen. *Laewen* schließt daraus, daß die Injektionen von anästhetischen Lösungen bei Tabes nicht ungefährlich sind, da bei diesen Kranken das Novocain rascher resorbiert zu werden scheint. Man müsse daher im allgemeinen vor der Injektion dieser und ähnlicher Mittel bei Tabetikern warnen. Diese Schlüsse scheinen aber für die noch zu besprechenden Injektionsverfahren keine Geltung zu haben, denn ich habe irgendwelche üble Folgen bei den verschiedenen Injektionsmethoden nicht gesehen. Vielleicht wurde also von *Laewen* etwas überdosiert.

2. Die paravertebrale Injektion.

Die paravertebrale Injektion wurde von *Sellheim* angedeutet, von *Laewen, Finsterer, Kappis* als Operationsanästhesie ausgebaut und ihre Anwendungsbreite wurde in der Folge vielfach als Differentialdiagnosticum und Therapeuticum vergrößert. Wenn wir die Injektion bei g. K. anwenden, gehen wir hierbei von der Anschauung aus, daß die sensible Leitung von den bauchinneren Organen auf dem Wege über den Splanchnicus zu den Rami communicantes D6—L3 und von hier aus zum Rückenmark zieht. Diese Leitung wollen wir unterbrechen, indem wir eine betäubende Lösung paravertebral in ganz bestimmte Segmente der Rami communicantes oder in deren Nähe injizieren.

Technik.

Die Höhe des auszuschaltenden Segmentes wird hauptsächlich durch die Dornfortsätze bestimmt. Von der Vertebra prominens wird nach abwärts gezählt und bei mageren Kranken ist ohneweiters durch sicheres Auffinden des bestimmten Dornfortsatzes eine exakte Bestimmung des gesuchten Segmentes möglich. Bei fetten Menschen aber verliert man im Bereiche der mittleren Brustwirbelsäule die Sicherheit der Höhenbestimmung und man muß zu anderen Mitteln Zuflucht nehmen, um nicht am falschen Ort die Injektion auszuführen. Vor allen erscheint es oft zweckmäßig, von caudal- nach kranialwärts zu zählen, denn als sicherer Ausgangspunkt dieses Vorgehens gilt die anatomische Tatsache, daß eine Verbindungslinie der beiden Darmbeinkämme eine Linie schneidet, die zwischen 3. und 4. Lendenwirbel gelegen ist. Der oberhalb dieser Linie gelegene Dornfortsatz ist der 3. Damit ist dann der Fixpunkt gegeben, von dem man nach aufwärts zu die oberen Dornfortsätze bestimmen kann. Als Hilfsmaßnahme kann dann noch angenommen werden, daß die Spina scapulae in der Höhe des 3. Brustwirbels gelegen ist und der unterste Winkel des Schulterblattes den 9. und 10. Brustwirbel in der Horizontalen schneidet. Die Rippenzählung bewährt sich bei fetten Leuten zur Höhenbestimmung nicht. Will man aber bei besonderen Fällen in der Höhenbestimmung ganz sicher gehen, dann müßten unter dem Röntgenschirm die entsprechenden Dornfortsätze markiert werden. Die Rumpfbeuge nach vorwärts und das Nachvornenehmen der Schulterblätter während der Injektion läßt die Dornfortsätze schärfer vorspringen und macht sie auch dem Auge deutlich.

An der Halswirbelsäule und ebenso an der Lendenwirbelsäule liegen die Dornfortsätze in derselben Ebene wie die Querfortsätze der betreffenden Wirbel. An der Brustwirbelsäule aber verlaufen die Dornfortsätze stärker abwärts gebogen, so daß ihre Spitze im Niveau, bei aufrechter Stellung aber noch tiefer als der Querfortsatz des nächst tieferen Wirbels liegt. Dadurch wurde eine gewisse Verwirrung in die Nomenklatur der Segmentbestimmung gebracht.

Wir nehmen die Injektion am sitzenden Patienten vor, dessen Wirbelsäule durch Vornüberneigen in Kyphosenstellung gebracht wurde. Die Schultern sollen nach vorne genommen und die Arme über die Brust verschränkt werden. Nun wird auf das sorgfältigste von der Vertebra prominens an nach abwärts gezählt.

Bei g. K. kommen hauptsächlich die Segmente in Betracht, die nach abwärts von D5 bilateral liegen.

Das Operationsgebiet, das seitlich von der Wirbelsäule liegt, wird mit Benzin und Alkohol gereinigt. Dann zieht man sich, in einer Entfernung von ca. 3—4 *cm* von der Wirbelsäulenmitte entfernt, eine Senkrechte mit einem Jodtinkturstäbchen und fällt von der bereits markierten Stelle des entsprechenden Dornfortsatzes eine horizontale Linie zu derselben. Der Schnittpunkt der beiden Linien bezeichnet die Einstichstelle.

In die durch die Jodtinkturzeichnung genau markierte Hautstelle wird nun genau in sagittaler Richtung eingestochen. Je nach der Fett- und Muskelschicht des Individuums gelangt man in einer Tiefe von ca. 2—5 *cm* an einen knöchernen Widerstand. Am ganzen

Wege des Vordringens der Nadel durch das Unterhautzellgewebe, Fett, Fascia lumbodorsalis und die Muskulatur (Musculus trapecius, latissimus dorsi, lange Rückenstrecker) wird während des Vordringens der Nadel Flüssigkeit injiziert. Die Spritze abnehmen und abwarten, ob Blut aus der Nadel abfließt — also der Gefahr der intravasalen Injektion zu entgehen — ist in dieser Schichte noch nicht notwendig.

Der knöcherne Widerstand ist durch den Querfortsatz oder durch die entsprechende Rippe gegeben. Sollte man in einer Tiefe von ca. 5 *cm* noch nicht auf knöchernen Widerstand stoßen, dann befindet man sich im Intercostalraum. In solchen Fällen wird die Situation oft dadurch geklärt, daß die Patienten beim Anstechen des Nervus intercostalis einen Schmerz empfinden. Unter diesen Umständen muß die Nadel zurückgezogen werden und man beginnt nochmals an einer anderen Stelle. Der Patient spürt von dem Suchen der Nadel nicht viel, da ja das ganze Bereich betäubt wurde. Nur das Anschlagen der Nadel an den knöchernen Widerstand wird manchmal unangenehm empfunden und es muß daher sofort, nachdem man auf Knochen stößt, das Betäubungsmittel eingespritzt werden. Nun nimmt man die Spritze ab und tastet sich mit der nicht armierten Nadel an den Rand des knöchernen Widerstandes und dringt mit abgenommener Spritze wieder weiter, ca. 1 *cm* in der sagittalen Ebene vor. Nun besteht die Möglichkeit eines Anstechens eines Intercostalgefäßes. In diesem Falle wird sich aus der Nadel Blut entleeren. Wenn dies geschieht, dringt man unbekümmert weiter vor, injiziere aber nicht. Die schmerzhaften Sensationen sind an dieser Stelle durch das Anstechen eines Intercostalnerven erklärlich. Sie verschwinden sofort, wenn man — falls kein Blut abfließt, darf das geschehen — ein ganz geringes Quantum Anästhesieflüssigkeit injiziert.

Knapp oder ca. 1 *cm,* nachdem man also den oberen Rand des knöchernen Widerstandes überwunden hat, beginnt der zweite Teil der Injektion. Es wird nun mit der Nadel eine Richtungsänderung vorgenommen. Die Nadel muß ca. 20—30° zur Wirbelsäule zu geneigt werden. Die Spritze selbst wird natürlich in diesem Sinne selbst nach außen gedreht. Nach dieser Drehung, die mit abgesetzter Spritze vorgenommen wurde, dringe man noch 3—4 *cm* in dieser Richtung gegen die Vorderfläche der Wirbelkörper zu vor und beobachte, ob sich nicht Blut oder Liquor aus der Nadel entleert. Ist dies nicht der Fall, injiziere man 3—4 *cm* jenseits des knöchernen Widerstandes, nachdem hier abermals die Entleerung von Blut oder Flüssigkeit abgewartet wurde, ca. 10 cm^3 der Anästhesieflüssigkeit. Mit raschem Ruck wird nun die Nadel herausgezogen und die Injektionsstelle nach Jodierung mit einem Gazepflasterstreifen bedeckt.

In letzter Zeit habe ich, um die Nadel nicht allzusehr zu belasten, versucht, die Richtungsänderung derselben gegen die Wirbelsäule fortzulassen und steche nun, 4—5 *cm* von der Dornfortsatzlinie der Wirbelsäule entfernt, in einer Winkelstellung von ca. 20—25° gegen die Mittellinie zu ein, taste in entsprechender Höhe den Widerstand, passiere den oberen Rand desselben und dringe ohne Änderung der Nadelstellung in die Tiefe ein. Wie *Wiedhopf* letzthin ganz richtig bemerkt, dürfte diese Art der Injektion besonders für den Ungeübten empfehlenswerter sein, wenn ich sie auch für unexakter halte. Durch Einspritzen unter Druck kann man sicher sein, auch auf diesem Wege eine Diffusion der Injektionsflüssigkeit zu den gewünschten Nerven zu erzielen. Allerdings aber läuft man auf diese Weise Gefahr, mit der Nadel intervertrebral in den Duralsack einzudringen und so eine „seitliche Lumbalinjektion" (*Finsterer*) auszuführen. Abnehmen der Spritze von der Injektion des Anaestheticums und Abwarten eines allfälligen Liquorabflusses aber sichert vor einer tatsächlichen Injektion in den Duralsack.

Manchmal ist man gezwungen, am liegenden Patienten zu injizieren. Bei dieser Gelegenheit ist leicht ein Irrtum in der seitlichen Distanz von der Mittellinie möglich. Man hüte sich in diesem Falle zu weit lateral einzustechen. Beim liegenden Patienten ist außerdem ratsam, die direkte Methode des Einstechens, von der ich einige Zeilen vorher gesprochen habe, zu wählen, da die Bestimmung von zwei verschiedenen Richtungen bei Seitenlage, in welcher der Kranke gebracht werden muß, schwer durchführbar ist.

Ich verwende stets zur Injektion eine ½%ige Novocainlösung (Fig. 51).

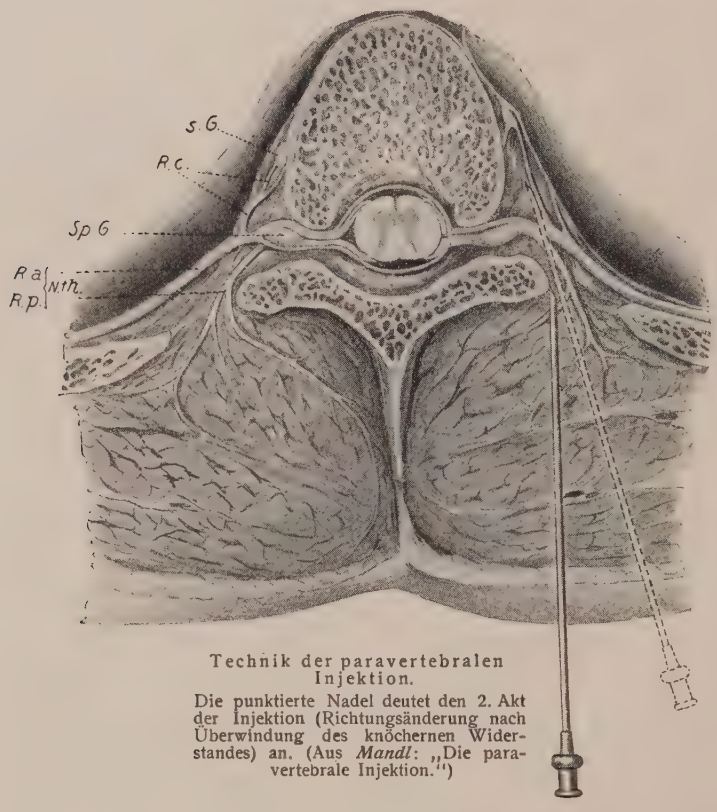
Schon vor Jahren (1911) hat *König* gemeint, daß es möglich wäre, die g. K. dadurch zu verhindern, daß man eine „Lösung von Novocain-Adrenalin

in die Gegend der Austrittsstelle der Dorsalnerven injiziert". In einem Falle injizierte er 100 cm^3 $^1/_2$%ige Lösung an der Austrittsstelle von D 6—D 10. Ein Erfolg trat augenblicklich ein. Bei wiederkehrenden Krisen wurde die Methode mit Erfolg wiederholt.

Mit dieser Methode hat auch *Danielopolu* insofern einen Erfolg erzielt, als nach der Injektion von je 1 cm^3 8%iger Lösung an D 6—D 10 nach $^1/_2$ Stunde Schmerzen und Erbrechen schwanden. Die Besserung hielt 3 Tage an.

Hohlfelder berichtet dann im Jahre 1920, daß er mit der paravertebralen Injektion von D5—L1 nach *König* einen prompten Erfolg erzielen konnte, der

Fig. 51.



Technik der paravertebralen Injektion.
Die punktierte Nadel deutet den 2. Akt der Injektion (Richtungsänderung nach Überwindung des knöchernen Widerstandes) an. (Aus *Mandl*: „Die paravertebrale Injektion.")

durch Tage anhielt. Er macht den Vorschlag, sehr herabgekommene Kranke zunächst auf diesem Wege zu einer gewissen körperlichen Erholung zu verhelfen und dann allfällig eine Operation vorzunehmen. *Rembe* (zit. nach *Naegeli*) hat in einem Falle von mehrfachen paravertebralen Antipyrininjektionen einen Erfolg erzielt. *Förster* berichtet jüngst, daß er mit der Methode niemals Erfolg hatte. *Stein* hatte temporäre Erfolge.

Ich habe bei 24 Fällen von g. K. die paravertebrale Injektion ausgeführt, zumeist bilateral im 5.—8., oder 5.—9. oder 5.—10. Dorsalsegment. Es muß gesagt werden, daß die Dauererfolge sehr unbedeutende sind. Ein wirklich nachhaltiger Erfolg, der über Wochen ging, ist in unseren Reihen überhaupt nicht zu verzeichnen gewesen. Bei einigen Patienten trat eine subjektive

und objektive Besserung für kürzere oder längere Zeit ein, bei diesen kann aber mit Sicherheit nicht entschieden werden, ob es sich um das post hoc oder propter hoc handelt. Bei einigen Patienten, die im Anfall injiziert wurden, konnte derselbe augenblicklich behoben werden. Dieses momentane Verschwinden der Schmerzen ist zweifellos der paravertebralen Injektion zuzuschreiben. Von Dauer aber war das Verschwinden der Erscheinungen (auch des Erbrechens) in keinem unserer Fälle.

Die Wirkung der paravertebralen Injektion hätte zur Voraussetzung, daß die Schmerzleitung bei den g. K. der Tabiker vor allem sich immer über den Sympathicus bewegt und weiter, daß auch die sekretorischen Erscheinungen und insbesondere das Erbrechen, welches sich als charakteristisches Symptom in den meisten Fällen bei dieser Krankheit vorfindet, ebenfalls durch sympathische Fasern vermittelt wird. Eine derartige einheitliche Pathogenese der g. K. ist aber nicht anzunehmen und auf diese Weise wird der Mißerfolg der Injektion in diesen Fällen verständlich.

Wenn auch Dauerresultate mit dem Verfahren ausstehen, ist doch daran zu denken, ob man die paravertebrale Injektion nicht als vorbereitenden Eingriff im Sinne *Hohlfelders* bei herabgekommenen Tabikern versuchen soll, um sie nach einer Erholung von einigen Tagen geeignet zu machen, einen größeren Eingriff zu überstehen.

Das Verfahren ist weiter dazu berufen, einen Anfall, der durch andere Mittel nicht zu beeinflussen ist, zu coupieren.

3. Die Splanchnicusanästhesie.

Das Verfahren stammt von *Kappis*. Am sitzenden Patienten wird bei vornübergeneigtem Oberkörper vom Rücken her 7 *cm* nach außen von der Mittellinie der Dornfortsätze am oberen Rand der 12. Rippe beiderseits eine ca. 10—12 *cm* lange Nadel eingestochen. Die Richtung derselben zieht zur Vorderfläche der Wirbelsäule analog unserem Vorgehen bei der paravertebralen Anästhesie. Der Winkel der Neigung beträgt ca. 30—45°. Die Vorsichtsmaßnahmen betreffen auch hier das unbedingte Vermeiden der intravasalen Injektion und das Eindringen der Nadel in den Wirbelkanal („seitliche Lumbalpunktion" nach *Finsterer*). Es darf also erst bei „ruhender Nadel" und eventuell erst nach dem „Aspirationsversuch" injiziert werden (*Finsterer*) (Fig. 52).

Merkwürdigerweise war, trotzdem doch mit dieser Methode ein größeres Gebiet ausgeschaltet wird als mit der paravertebralen Anästhesie, in allen unseren Fällen die Injektion mit Novocain vollkommen wirkungslos.

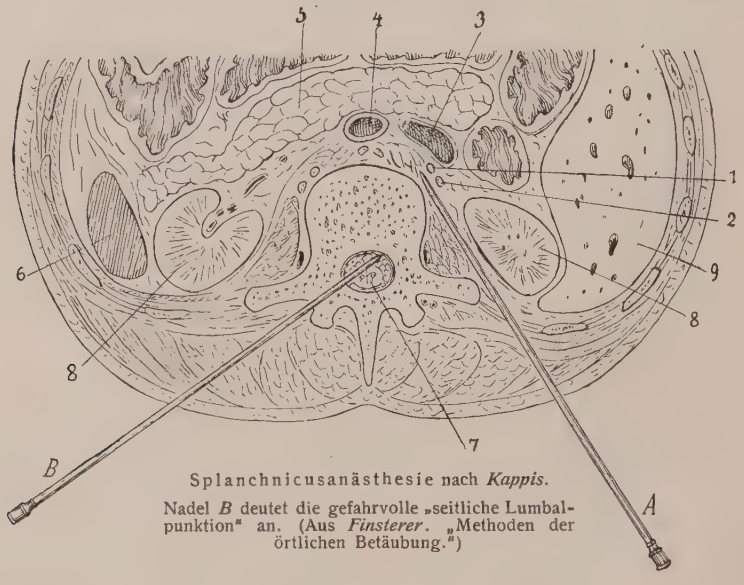
Die Alkoholinjektion hat *Naegeli* vorgeschlagen und berichtet in einem Falle über einen Erfolg.

Im folgenden kurz die Krankengeschichte dieses Falles: Wegen Gallenstein- und Nierensteinleiden auswärts operiert. Seit Februar 1922 g. K., die kaum durch Scopolamin-Morphium zu beruhigen sind. 24. August. Typische beiderseitige Splanchnicusanästhesie (*Naegeli*) von je 10 cm^3 $^1/_2$%iger Novocainlösung. 25. August „noch nie so schmerzfrei wie jetzt". In die Nervenklinik zurückverlegt. 4 Tage lang Befinden wesentlich besser, dann wieder alter Zustand. Wiederaufnahme 26. November 1924. Wiederholung der Splanchnicusanästhesie, die

fast wirkungslos ist. Am 10. Dezember nochmals Anästhesie mit Novocain und Alkohol, nur wenige Stunden schmerzfrei. Wiederholung am 15. Dezember 1924. Dann 19. Dezember beiderseits Alkoholinjektion (80%) von je ca. 8 cm^3 an den Splanchnicus, dabei anfänglich heftiger Schmerz. Nachmittags sind Schmerzen im Oberbauch verschwunden. Im weiteren Verlaufe klagt die Patientin nur noch über heftige wehenartige Schmerzen im Unterbauch, die vor und bei der Defäkation vorhanden sind. Oberbauch ganz frei. Im großen und ganzen fühlt sie sich wesentlich besser.

Auch die Alkoholinjektionen an den Splanchnicus nach *Naegeli* haben wir in 10 Fällen versucht. Um die Schmerzhaftigkeit der Injektion zu mildern, wurde zunächst nach Anlangen der Injektionsnadel im Splanchnicusgebiet eine $^1/_2$%ige Novocainlösung (ca. 5 cm^3) injiziert und dann bei ruhender Nadel 5 cm^3 90%iger Alkohol nachgespritzt. Die Schmerzhaftigkeit wurde auf diese Weise wesentlich abgeschwächt.

Fig. 52.



Splanchnicusanästhesie nach *Kappis*.
Nadel *B* deutet die gefahrvolle „seitliche Lumbalpunktion" an. (Aus *Finsterer*. „Methoden der örtlichen Betäubung.")

In 8 von diesen 10 Fällen konnte ebenso wie bei der Novocaininjektion ein dauernder Erfolg nicht erzielt werden, wenn auch der Anfall immer coupiert werden konnte. Nur in 2 Fällen hielt der Erfolg länger an. Bei diesem Kranken kam es in Intervallen von ca. 14 Tagen seit Jahren zu g. K., die sich in Schmerzen und Erbrechen auswirkten. Seit der Splanchnicusinjektion sind 6 Monate vergangen. Die Kranke teilte mir mit, daß sie zwar noch geringe Schmerzen hat, daß aber das Erbrechen seit der Injektion nicht mehr wiedergekehrt sei. Seither ist sie verschollen. Die zweite Kranke war Wochen nach der Injektion anfallsfrei.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit darauf aufmerksam machen, daß merkwürdigerweise in einem Falle durch diese Injektion gerade nur der motorische Komplex der g. K. zum Verschwinden gebracht wurde. Das zeigt unter anderem, daß also vom Typus der g. K. heraus die Indikation für ein bestimmtes Operationsverfahren nicht gestellt werden kann (s. oben).

Die Wirkung der Alkoholinjektion in das Splanchnicusgebiet scheint also die der paravertebralen Injektion von Novocain therapeutisch zu übertreffen und die Indikation zu diesem Verfahren soll ebenso formuliert werden, wie wir es für die paravertebrale Injektion vorgeschlagen haben.

Operative Eingriffe.

In seinem vor kurzem erschienenen Werk über die „Leitungsbahnen des Schmerzgefühles" spricht *Förster* von 10 Operationsmethoden, die bisher gegen g. K. angewendet wurden. Er teilt diese Methoden, von denen einige eine praktische Bedeutung nicht erlangt haben und wohl auch nicht erlangen werden, in peripher und central ansetzende Operationen ein, über die ich mich nun an Hand der Literatur und auf Grund eigener Erfahrungen äußern möchte.

Gegen die peripher ansetzenden Operationen ist vor allem das Bedenken vorzubringen, daß sie eben nur peripher von dem Sitz der Erkrankung, der nach allem was wir vermuten, central zu suchen sein dürfte, eine Leitungsstörung bezwecken und so ziemlich räumlich getrennt von dem Krankheitsherd den Symptomenkomplex der g. K. beheben wollen. Wenn trotzdem mit einer oder der anderen Methode nach irgend einer Richtung hin ein Erfolg erzielt wurde, so ist das vielleicht so zu deuten, daß dem Circulus vitiosus: Schmerz, Peristaltik, Hypersekretion, Erbrechen — irgend ein Hindernis gesetzt wurde.

Förster betont, daß die „Überempfindlichkeit der Magenschleimhaut bei der g. K. eine sehr große ist, daß infolgedessen sehr häufig Ingesta den Anstoß zur Krise geben und daß vor allem der während der Krise in enormer Menge abgesonderte Magensaft sowie die sich im Magen ansammelnden schleimigen und galligen Massen immer wieder zum Erbrechen reizen". Die g. K. gehe mit enormer Hypersekretion einher und die fortwährend secernierten Massen wirken ihrerseits als Reiz auf die Magenschleimhaut und unterhalten den oben erwähnten Circulus vitiosus. Nun werden vielleicht durch die peripheren Operationsmethoden die sekretorischen Magennerven ausgeschaltet. Der Vagus wäre hier vielleicht von größerer Bedeutung als der Sympathicus. Bei schweren Fällen sind aber nach *Förster* die peripheren Methoden nicht erfolgversprechend.

A. Peripher ansetzende Operationen.

1. Die sog. Ennervatio ventriculi (Latarjet-Wertheimer).

Die Methode besteht darin, daß am Magen selbst in seiner ganzen Ausdehnung alle an ihn herantretenden Nervenfasern der Reihe nach durchtrennt werden. *Förster* trägt Bedenken gegenüber der Wirksamkeit der Methode, da durch dieses Verfahren nicht einmal der Brechakt vollkommen ausgeschaltet werden könne, da Bauchpresse und Zwerchfell — am Zustandekommen des Erbrechens beteiligt — ungestört weiter arbeiten können.

Über diese technisch sehr mühselige Operation finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Die allfälligen Erfolge der Operation betreffend muß in Erinnerung gebracht werden, daß ein ähnlicher allerdings in kleinerem Ausmaß

stattfindender Vorgang auch bei den wegen Ulcus ventriculi ausgeführten Magenresektionen erfolgt ist. Das ist deshalb wichtig, zu betonen, weil wir wissen, daß in einem gewissen Prozentsatz der Fälle das Ulcus ventriculi mit g. K. kombiniert vorkommt (*Exner* und *Schwartzmann*) und weil allfällige Erfolge nach Magenoperationen, die wegen g. K. irrtümlicherweise vorgenommen wurden, in diesem Sinne zu erklären wären. So wirken Magenresektionen, aber auch die Gastroenterostomie für kurze Zeit lindernd bei g. K.

2. Exstirpation oder Dehnung des Ganglion solare (Leriche, Jaboulay).

Diese Operation will den Sympathicusleitungsweg im Bereiche des Ganglion solare unterbrechen, denn die centripetalen Nerven, die vom Magen kommen, passieren zweifellos dieses Ganglion.

Die Exstirpation desselben wird nach *Leriche* mittels supraumbilikaler Laparotomie vorgenommen. Das Ligamentum hepatogastricum wird stumpf durchtrennt. Man geht nun rechts gegen die Aorta zu vor. Am oberen Rand des Pankreas findet man in den tieferen Schichten zahlreiche kleine Nervenverzweigungen, die alle durchtrennt werden sollen, bis man auch auf größere nervöse Gebilde stößt. Der Plexus wird dann durchschnitten.

Leriche berichtet über 4 Fälle; alle waren nach 4—5 Wochen wieder rezidiviert. Ein Fall, der von *Cotte* und *Vallas* operiert wurde, war noch nach 2 Jahren beschwerdefrei.

Sonst ist von dieser Operation in der Literatur nicht viel die Rede.

3. Die Splanchnicusresektion (Jean, Förster).

Auch dieser Eingriff gehört nicht zu den oft ausgeführten. Er hat jedenfalls mit der Ausschaltung des Splanchnicus durch Injektion, die ich oben beschrieben habe, viel theoretisch gemeinsam. Jedenfalls könnte der Erfolg der Injektion ein Fingerzeig dafür sein, ob mit der Resektion dieses Gebietes im jeweiligen Falle ein Erfolg zu erhoffen ist.

In einem Falle hat *Förster* prävertebral den Splanchnicus in der Absicht reseziert, um die afferenten Magennerven zu unterbrechen und so die motorische Reizbarkeit des Magens des Tabikers zu unterbinden. Er ging hierbei von Tierversuchen *Klees* aus, welcher zeigte, daß der wichtigste am Brechakt beteiligte Nerv der Splanchnicus ist. Seine Durchschneidung läßt zwar die Contraction der Bauchmuskeln und des Zwerchfells zu, „hebt aber den wichtigsten Teil des Brechaktes, den Pylorusverschluß und die Antiperistaltik vom Pylorus zur Cardia hin, auf".

Der von *Förster* nun in einem Falle vorgenommene Versuch dieser Operation am Menschen gelang in keiner Weise. Die Schmerzen hielten an und der Kranke erbrach auch nach wie vor. *Förster* schloß daraus, daß die Tierversuche *Klees* auf den Menschen nicht übertragbar seien und meint, „daß sich die Splanchnicotomie in doppelter Weise irrationell erweise, insofern sie den der Krise zu grunde liegenden Irritationsprozeß der afferenten Magenfasern nicht ausschaltet und auch den Brechakt selbst nicht genügend lähmt".

4. Die Resektion der Rami communicantes (v. Gaza).

Auch diese Operation, die ich an der Klinik *Hochenegg* zu wiederholten Malen auszuführen Gelegenheit hatte, will die Schmerzleitung vom Magen her an einer Stelle unterbrechen, die zweifellos von centripetalen Bahnen passiert wird, u. zw. an den Rami communicantes (s. oben). Die Idee der Operation ist also jedenfalls gut fundiert.

Die Technik der Operation gestaltet sich in Anlehnung an *v. Gazas* Angaben folgendermaßen:

Hautschnitt über den Querfortsätzen der zu durchschneidenden Segmente. Er sei eher größer als zu klein. Nach Durchtrennung der Fascie und des Latissimus dorsi gelangt man unter der tiefen Fascie auf die langen Rückenstrecker. Nachdem man sich die Querfortsätze abgetastet hat (Irrtum mit den Dornfortsätzen und Rippenwinkeln vermeiden!), umschneidet man mit einem Scalpell die höchste Prominenz derselben in Ausdehnung eines Groschenstückes und schiebt mit einem scharfen Rasparatorium alle am Knochen hängenden Muskel- und Sehnenansätze ab. Abmeißelung der Querfortsätze. Zwischen den Querfortsatzstümpfen und etwas unterhalb von ihnen liegen die Foramina intervertebralia. Die Leitbahn zu ihnen ist der Ramus posterior, dessen Ende oder unversehrten Verlauf man lateral in der durchtrennten Rückenmuskulatur findet. Meist gelingt es schon bei scharfem Anziehen an diesem Nerven, das Ganglion aus dem Foramen intervertebrale zu ziehen und zu durchtrennen. Um die paravertebralen Nerven zur Darstellung zu bringen, muß die Muskelplatte, die zwischen den Rippen liegt, vorsichtig gespalten werden. Nach Abschieben des hier gelegenen Fettes kommt der Ramus anterior zum Vorschein und gleichzeitig der vorne unten ziehende Ramus communicans (Fig. 53).

Im großen und ganzen bin ich von der *v. Gaza* angegebenen Technik nur wenig abgegangen. *v. Gaza* operiert zunächst immer nur eine Seite. Das ist ein Nachteil schon aus dem Grunde, weil nach den bisherigen Berichten eine Beurteilung der Methode natürlich nach einseitigen Operationen unmöglich erscheint, denn eine der sichersten Tatsachen, die wir über die Innervation der erkrankten Gebiete wissen, ist, daß zweifellos die Leitung beiderseits vor sich geht. Ich habe daher immer, wenn es möglich war, beiderseits von der Wirbelsäule in einem Akt operiert.

Die Operation wurde nach Tunlichkeit in Lokalanästhesie ausgeführt, was ich bei der Länge des Eingriffes bei den sehr heruntergekommenen Kranken für einen Vorteil halte (die Operation dauert einseitig ca. 50—60 Minuten). Im Augenblick der Nervendurchschneidung habe ich einen Chloräthylrausch verabreichen lassen; sonst die Nervenstämme mit 1%iger Novocainlösung infiltriert.

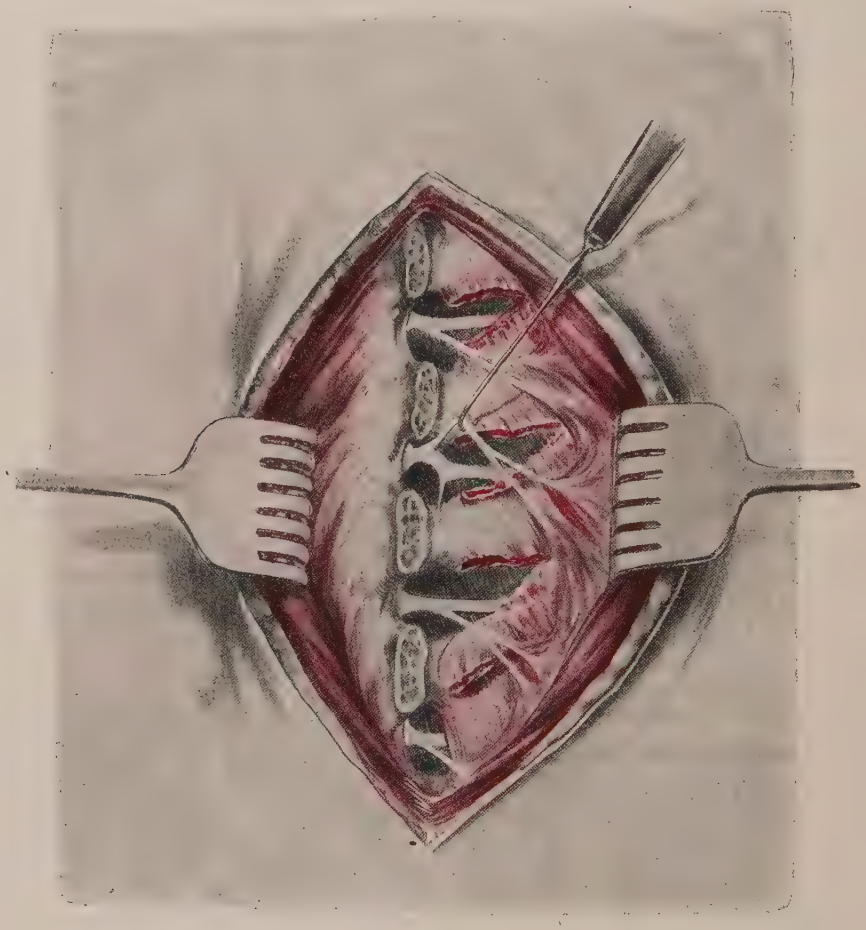
Ich beginne die stets beiderseits in Aussicht genommene Operation immer auf der rechten Seite, da ich, falls die Operation auf der anderen Seite nicht weitergeführt werden kann, mir von der Durchschneidung der Ramus communicantes auf der rechten Seite einen größeren Erfolg verspreche, als dies auf der linken Seite der Fall sein könnte. Denn auf der rechten Seite wird das für den ganzen Zustand vielleicht sehr maßgebende Pylorusgebiet ausgeschaltet.

Die Wahl der Segmente bewegt sich um die 6.—8. Dorsalwurzel beiderseits nach aufwärts und nach abwärts. Ähnlich wie bei der *Förster*schen Operation (s. später) ist wahrscheinlich auch hier die Ausdehnung des Operationsgebietes mit ausschlaggebend für den Erfolg. Es heißt also auch hier möglichst viele Segmente auszuschalten. Dadurch wird allerdings

die Operationsdauer verlängert. Wir müssen also trachten, die im jeweiligen Falle schmerzleitenden Rami communicantes schon vor der Operation als solche zu erkennen. Hierzu dient die paravertebrale Injektion. Diejenigen Segmente, die paravertebral durch Novocain ausgeschaltet, den Anfall coupieren, sind mit größter Wahrscheinlichkeit auf Erfolg auch operativ zu unterbrechen.

v. Gaza hat eine einfache Durchschneidung der Rami communicantes vorgenommen, während ich in allen Fällen eine Exairese oder eine andere Zerstörung ausgeführt habe. Bei der Exairese kommt es zu einer Auslösung von

Fig. 53.



Operation nach *Gaza*. (Nach der Originalarbeit.)

weißlichen dickeren Nervensträngen und von ganz fadenförmigen Gebilden. Letztere sind die sympathischen Geflechte und ihre mikroskopische Untersuchung ergab marklose Nervenfasern. Mit diesem Befund ist ihre Identität festgestellt.

Die Operation bringt dem Operateur je nach der Höhe des Segmentes und je nach der Tiefe des Operationsgebietes verschiedene Schwierigkeiten. *v. Gaza* hat schon darauf aufmerksam gemacht, daß die Operation an der hohen Brustwirbelsäule schwieriger ist als in den tieferen Regionen. Wir operieren gewöhnlich zwischen D 4 und D 9 oder zwischen D 5 und D 10, und da zeigt es sich,

daß die Präparation der Rami communicantes in den höheren Schichten immer auf gewisse Schwierigkeiten stößt. Als ernsthafte Operationskomplikation kommt hier entgegen einer von *v. Gaza* geäußerten Ansicht die Verletzung der Pleura in Betracht. In 2 Fällen kam es zu dieser Komplikation, welche mich veranlaßte, hier die Operation nur einseitig auszuführen. Um die Pleuraverletzung zu vermeiden, halte ich mich nun stets an die vertebrale Seite des Operationsfeldes, erweitere mit der Knochenzwickzange die medialen Anteile des Foramen intervertebrale und erhöhe auf diese Weise die Übersichtlichkeit des Operationsgebietes.

Im Anschluß an die Operation kommt es natürlicherweise zu verschiedenen Veränderungen der Sensibilität, des Magenröntgenbefundes u. s. w. *v. Gaza* hat gemeint, daß die Schmerzen bei g. K. an Spasmen des Magens gebunden seien und von der Durchschneidung der Rami communicantes ihre Lösung erwartet. Tatsächlich konnte er in einem Falle Atonie des Magens beobachten. Schien die Ansicht *v. Gazas* schon theoretisch von unseren Erfahrungen mit der paravertebralen Injektion, mit der Splanchnicus- und Lumbalanästhesie her zweifelhaft, zeigt sich in unseren Fällen deutlich, daß entsprechend der Störung der sympathischen Geflechte die Motilität des Magens und Darms eher gesteigert ist.

Resultate der Operation. Die *v. Gaza*sche Operation wurde von uns bei 9 Kranken ausgeführt, u. zw. bei 6 Kranken beidseitig, bei 3 Kranken blieb es äußerer Umstände wegen bei dem einseitig ausgeführten Akt der Operation.

Einer von diesen 9 Kranken ist an einer außerhalb der Operation gelegenen Komplikation gestorben (Glottisödem aus unbekannter Ursache).

Was die Dauerresultate anlangt, lassen sich ja nur die beidseitig operierten Fälle zur Beurteilung heranziehen. Und da zeigt sich, daß 2 von diesen ganz ungeheilt sind und daß es bei 3 zu sehr wesentlichen Besserungen kam. Bei einem Patienten dieser Gruppe trat allerdings nicht unmittelbar nach der Operation ein Erfolg ein, so daß man annehmen kann, daß es sich bei diesem Kranken um eine spontane Remission handelt. Von den 3 einseitig operierten Fällen sind 2 ungeheilt und 1 Patient gebessert. Soviel über die Dauerresultate, die nun über 2 Jahre zurückliegen.

Die unmittelbaren Erfolge der Operation waren in allen Fällen ganz vorzüglich. Es war erstaunlich, wie bald nach der Operation insbesondere die Schmerzen, oft auch das Erbrechen vollkommen zum Schwinden kamen. Die Kranken nahmen bis 20 *kg* an Gewicht zu. Der Zustand hielt Wochen an.

Leider aber scheint diese Operation hinsichtlich eines Dauereffektes nicht mehr zu leisten als die bisher bekannten Methoden. Sonst wurde über die Methode in der Literatur — außer einer kurzen Mitteilung *Payrs*, der mit dem Verfahren vorläufig zufrieden schien — nicht mehr berichtet.

5. Die subdiaphragmatische doppelseitige Vagotomie (A. Exner).

Diese Operation, die ziemlich peripher ansetzt, will vor allem den Brechakt, der in erster Linie durch den Vagus vermittelt werden soll, bekämpfen.

Anregung zu dieser Operation gab *Exner* eine Beobachtung von g. K., bei welcher eine *Förster*sche Operation (D 10—D 12 beiderseits) durchgeführt

worden war. Nach 4 Wochen stellten sich bei dem Kranken aber wieder Beschwerden ein. Diese bestanden nach der Operation einzig und allein in Erbrechen, während das Gürtelgefühl und die Schmerzen verschwunden waren.

Im Anschluß an die Untersuchungen *Levy Dorns* und *Stuhlfelders* wurde von *Exner* den Vagusfasern eine gewisse Bedeutung beim Zustandekommen des Brechaktes zugeschrieben und vorausgesetzt, daß die Resektion der Vagi in gewissen Fällen, bei denen das Erbrechen im Vordergrunde steht, ein geeigneter therapeutischer Eingriff bei g. K. sei. Um die im Anschluß an die Vagusdurchschneidung auftretende Magenatonie zu verhindern, wurde gleichzeitig von *Exner* eine Gastrostomie angelegt, bei welcher das Drain in das Duodenum geleitet wurde. Später wurde statt der Gastrostomie vielfach eine Gastroenterostomie angewandt.

In seiner ersten Publikation aus der Klinik *Hochenegg* hat *Exner* 2 Fälle erwähnt, bei welchen die Operation zur Ausführung gekommen war. Nur der erste Fall war praktisch zu verwerten, da der andere 3 Wochen nach der Operation starb.

Da auch die Fälle *Exners* an der Klinik *Hochenegg* operiert wurden, kann ich über diese und auch die von anderen Operateuren an dieser Station ausgeführten Operationen im Zusammenhang berichten.

An Interesse gewinnt unser einschlägiges Material dadurch, daß die Eingriffe schon jahrelang zurückliegen und so wirklich von Dauererfolgen bzw. Mißerfolgen gesprochen werden kann. Leider ist aber nur ein geringer Teil der Kranken einer Nachuntersuchung bzw. Benachrichtigung zugänglich gewesen.

Es wurden an der Klinik *Hochenegg* im ganzen 12 Fälle operiert. Im Anschluß an die Operation sind 2 Kranke gestorben. Bei dem schon von *Exner* publizierten Fall fand sich ein subphrenischer Absceß; eine von mir operierte Kranke starb an einem sich subfascial entwickelnden Eiterungsprozeß der Bauchdecken, der nicht gegen die Oberfläche, sondern gegen das Peritoneum zu perforierte. Da sich bei der Obduktion auch eine rezente Endokarditis fand, ist anzunehmen, daß sich ein Hämatom auf dem Blutwege infiziert hatte und der Exitus auf diese Weise zu stande kam. Jedenfalls muß gesagt werden, daß für die durch ihr Leiden geschwächten Kranken die *Exner*sche Operation doch einen ziemlich großen Eingriff darstellt.

Von den übrigen Fällen sind wir über deren weiteres Schicksal nur in 4 Fällen informiert.

Ein im Jahre 1913 operierter Kranker, bei dem Schmerzen und Erbrechen bestand, fühlt sich durch Jahre nach der Operation ganz wohl. Dann kam es wieder zu g. K., die aber nicht mehr so heftig sind wie vor der Operation. Der Kranke starb 7 Jahre nach der Operation. Todesursache war „Tabes dorsalis“ (1913, 848).

Eine im Jahre 1913 operierte 38jährige Frau, die an lancinierenden Schmerzen, Magenschmerzen und Erbrechen litt, wurde wesentlich gebessert. Ihr Gatte (Arzt) berichtet mir hierüber: Die im Jahre 1913 ausgeführte Vagotomie mit gleichzeitiger Gastroenterostomie führte zur vollkommenen Beseitigung des unstillbaren Erbrechens. Die Kranke konnte wieder essen und erholte sich zusehends; es trat nur ganz selten leichter Brechreiz auf, welcher aber wahrscheinlich durch das viele Einnehmen von Pulvern gegen die lancinierenden Schmerzen verursacht wurde. Durch diese Schmerzen gewöhnte sich die Kranke allmählich auch an Morphium und ist im November 1925 anläßlich einer Entziehungskur in ..... gestorben.

Eine im Januar 1912 operierte 54 Jahre alte Kranke mit Schmerzen und Erbrechen war bis 2 Jahre nach der Operation anfallsfrei. Dann fehlt jede weitere Nachricht (1912, 141).

Eine im Jahre 1911 operierte Kranke, über die *Exner* in seiner ersten Publikation berichtet — die Kranke hatte an Schmerzen und Erbrechen gelitten —, war genau 2 Jahre nach der Operation noch vollkommen anfallsfrei. Seither fehlt jede Nachricht (1911, 204).

Es ist also bei allen Kranken dieser Serie, bei welchen wir über den weiteren Verlauf informiert sind, sicherlich zu einer mehr oder weniger lang anhaltenden Besserung des Zustandes gekommen, obwohl bei all diesen Kranken die Symptomatologie der g. K. nicht allein durch Erbrechen, sondern auch durch gleichzeitig bestehende Magenschmerzen und Magensensationen gezeichnet war. Wir sehen, daß die von *Förster* in betreff seiner Operation geäußerte Anschauung (s. u.) sich auch auf die Erfolge der *Exner*schen Operation anwenden ließe. Man könnte nämlich annehmen, daß durch die Ruhigstellung des Magens die schmerzhaften Sensationen zum Verschwinden gebracht werden könnten; daß also letztere, nicht erstere, sekundär bedingt seien.

Ein Erfolg der Operation ist unzweifelhaft, selbst wenn gegen diese Bedenken theoretischer Natur vorliegen (Angreifen der Operation an peripherer Stelle; Weiterwirken sensibler Vagusäste vom Vaguskern aus).

Im Schrifttum finde ich mehrere Berichte über diese Operationsmethode. So hat *v. Eiselsberg* seinerzeit über 3 Fälle berichtet. Bei 2 Fällen war ein Mißerfolg eingetreten. *Küttner* operierte in einem Falle, ohne gutes Resultat zu erzielen. *Giordano* hat in einem Falle von g. K. eine Vagotomie ausgeführt und auch die sympathischen Fasern des Truncus coeliacus zerstört. Im Anschluß an die Operation wurde eine Gastroenterostomie angelegt. Das Erbrechen schwand. Die Krisen wurden seltener und weniger stark. Der Kranke nahm an Gewicht zu. Immerhin konnte in diesem Falle nur von einem teilweisen Erfolg gesprochen werden.

Thomson berichtet jüngst über einen Fall von g. K., bei dem nur Erbrechen ohne Schmerzen bestand. Atropin konnte den Anfall coupieren und die Resektion des linken Vagus machte den Kranken für ein Jahr gesund. *Cotte* und *Latarjet* hatten in einem Falle von g. K. mit dem Verfahren guten Erfolg. *Förster* hingegen sah in keinem Falle eine günstige Beeinflussung.

B. Central ansetzende Operationen.

1. Die Durchschneidung der Vaguswurzel nach Förster-Küttner.

Die Voraussetzung für diese äußerst eingreifende Operation, die nur einmal auf Anregung *Försters* von *Küttner* ausgeführt wurde, ist die vielfach geäußerte Ansicht *Försters,* daß die verschiedenen Typen, unter denen die g. K. zutage treten, ihre eigene Schmerzleitung haben. Nach meinen allerdings im Vergleiche zu *Förster* spärlichen Erfahrungen lassen sich aber diese Typen von vorneherein nicht bestimmen. *Förster* hingegen will aus ihnen schon vor der Operation die Indikation zu einem ganz bestimmten Eingriff ableiten. So meint er, daß bei den Fällen von g. K., bei denen Magenschmerzen im Vordergrunde der Erkrankung stehen, bei denen man eine ausgesprochene Hyperalgesie der Haut, oft sogar scharf begrenzt, vorfindet, die Resektion der thorakalen Wurzeln indiziert sei. Bei einer anderen Gruppe aber, bei der Nausea

im Vordergrunde des Krankheitsbildes stünde, bei der die hyperalgetischen Zonen am Thorax fehlen, bei welcher hingegen Kopfschmerzen u. s. w. bestehen, bei dieser Gruppe liege die Indikation zu einem Eingriffe an den Thorakalwurzeln nicht vor, hier müsse der Vagus in irgend einer Form operativ angegangen werden. Die Vagussymptome solcher Fälle seien deutlich in die Augen springend. So klagen diese Kranken über Präkordialangst, Larynxkrisen, Überempfindlichkeit des Gehörganges u. s. w. In solchen Fällen müßte eben, da *Förster* an anderer Stelle seiner Meinung dahin Ausdruck verliehen hat, daß er von der peripheren Vagusoperation nach *Exner* nicht viel halte, die centrale Vagusoperation vorgenommen werden. Da dies aber beiderseitig erfolgen muß, wird der Eingriff noch in seiner Gefährlichkeit erhöht. Der Fall *Küttners* ging an Meningitis zu grunde.

Sonst finden sich über diesen Vorschlag in der Literatur keine Berichte. Leider aber stürzt, wie gesagt, die praktische Erfahrung die theoretischen Voraussetzungen für diese Operation um. Oft verschwinden in geradezu paradoxer Weise nach Vagusoperationen die Schmerzen, während das Erbrechen bestehen bleibt und vice versa.

2. Die Durchschneidung der hinteren bzw. vorderen Thorakalwurzeln (Förster-Küttner).

Diese Operation wurde von *Mingazzini* (zit. nach *Förster*) im Jahre 1910 bei lancinierenden Schmerzen der Tabiker zum ersten Male vorgeschlagen und 2 Jahre später bei dieser Erkrankung von *Hildebrandt* zum ersten Male durchgeführt. 1908 hat dann *Förster* die Behandlung der g. K. mittels dieses Eingriffes inauguriert und die Operation wurde zum ersten Male von *Küttner* durchgeführt. *Küttner* resezierte damals die 7.—9. hintere Dorsalwurzel.

Ich habe schon vielfach in den vorhergehenden Abschnitten auf die Grundlagen der Operation hingewiesen. An dieser Stelle sei wiederholt, daß *Förster* meint, daß die Wurzeldurchschneidungen an der Stelle des Krankheitsprozesses selbst angreifen und diesen selbst ausschalten, da es nach der Durchschneidung der hinteren Wurzel zu einer Degeneration der afferenten radikulären Bahnen des Magens kommt.

Es wäre aber damit allein der vielfache Erfolg der *Förster*schen Operation nicht zu erklären. Wir kennen ja Fälle, bei denen nach diesem Eingriff a l l e Symptome zum Schwinden gebracht wurden. *Förster* hat sich nun diese Frage so beantwortet, daß er sagte, daß das Primäre aller Krisen die sensible Reizung darstelle. Diese werde durch eine pathologische Irritation der afferenten Bahnen dieses Organes innerhalb der entsprechenden spinalen Wurzeln hervorgerufen. Die motorischen und sekretorischen pathologischen Erscheinungen aber beruhen auf diesem abnormen sensiblen Irritationszustand, seien also sekundärer Art.

Die *Förster*sche Operation ist zweifellos die am häufigsten bei diesem Leiden ausgeführte. Neben Erfolgen stellten sich aber auch wieder Mißerfolge nach längerer Zeit ein (*Guleke*, 50% Rezidive), ebenso sind Fälle in der Literatur beschrieben, bei welchen nicht einmal ein Augenblickserfolg erzielt werden konnte (*Schlesinger, Federmann, Guleke*).

Es ist also darnach zu forschen gewesen, auf welchen Umständen diese Mißerfolge beruhen. Zunächst erwies sich das ursprüngliche Operationsgebiet D 6—D 8 als zu eng, um einen sicheren Erfolg zu gewährleisten. Es ist ja bekannt, daß sich die einzelnen Dermatome oft weitgehend überdecken, und so war die Resektion von nur 2 Wurzelpaaren zu spärlich, um die ganze Schmerzleitung auszuschalten. Es kommt weiter in Betracht, daß die g. K. oft von einer allgemeinen Visceralkrise nur schwer zu trennen ist. In diesem Falle muß natürlich die Resektion der Magenwurzeln allein versagen. Das Abdomen wird ja sensibel von D 6—L 3 versorgt, und es war klar, daß man sich von der Ausdehnung der Operation nach den nächst höheren und nächst tieferen Wurzelgebieten mehr erhoffte. Und so wurden im Laufe der Jahre die *Förster*schen Operationen, bei denen man zirka von D 6—D 9 oder gar 10 resezierte, von besseren Resultaten gefolgt als die ursprünglich auf engem Areale operierten Fälle. Trotzdem finden wir aber auch unter den sehr ausgiebig resezierten Fällen vollkommene Mißerfolge.

Es wurde dann weiter zur Erklärung der Mißerfolge die Erklärung herangezogen, daß der krankhafte Prozeß weiter fortschreite und allmählich auch andere viscerale Gebiete erfaßt.

Ein Teil der schlechten Resultate nach der *Förster*schen Operation wurde rein psychisch gedeutet (*Groves* zit. nach *Lehmann*). Dieser Ansicht haben sich für einen Fall auch *Förster* und *Lehmann* angeschlossen. Von anderen wurde der psychische Faktor bei Persistenz der Schmerzen abgelehnt.

Es wurde also angenommen, daß ein Teil der sensiblen Leitung, ja, daß die ganze sensible Leitung nicht durch die hinteren, sondern durch die vorderen Wurzeln zum Rückenmark zieht. Die diesbezüglichen Untersuchungen scheinen mir belangvoll genug, um hier das Wichtigste aus den Arbeiten *Lehmanns* zu referieren.

Lehmann hat auf Grund eigener Beobachtung und auf Grund von Mitteilung ähnlicher Fälle festgestellt, daß 1. in einer Reihe von Fällen von hinteren Wurzeldurchschneidungen die Tiefenempfindung bei aufgehobener Hautsensibilität erhalten bleibt, daß 2. trotz Resektion mehrerer hintereinander gelegenen Wurzeln die Sensibilität auffallend rasch wiederkehrt und daß 3. Neuralgien und Krisen durch Resektion hinterer Wurzeln entweder nicht beeinflußt werden oder aber nach kürzeren oder längeren Intervallen wiederkehren können. Diese Befunde sprechen dafür, daß neben den sensiblen Bahnen der hinteren Wurzeln für die Schmerzleitung noch andere Bahnen in Betracht kommen.

Mit diesen Befunden, die geradezu umstürzlerisch sowohl das *Bell*sche Gesetz als auch die praktische Frage der Schmerzbeseitigung vom operativen Standpunkt aus berührten, hat sich *A. W. Meyer* sehr kritisch auseinandergesetzt. Er hat hierzu eigene klinische Beobachtungen und das Tierexperiment zu Hilfe gezogen und unterzieht die *Lehmann*schen Befunde einer Nachprüfung. Er meint, daß mit der Annahme ausgedehnter Überlagerung die Wiederherstellung der Sensibilität nach Hinterwurzeldurchschneidung gut zu erklären sei, und legt das größte Gewicht darauf, daß alle Wurzelfäden bei der Operation sehr exakt durchschnitten werden. Er kommt zu dem Schluß, daß kein in der Literatur

niedergelegter Fall von Hinterwurzeldurchschneidung am Menschen beweist, daß das *Bell*sche Gesetz nicht mehr gültig sei. Tierexperimente zeigen neuerlich im Sinne von *H. H. Meyer, Fröhlich, A. W. Meyer,* daß die Sensibilitätsleitung ausschließlich über die hinteren Wurzeln zieht. Das *Bell*sche Gesetz besteht also nach wie vor zu Recht.

Nichtsdestoweniger haben die *Lehmann*schen Mitteilungen insofern auf die Chirurgie der g. K. befruchtend eingewirkt, als man nun in einer größeren Anzahl von Fällen versuchte, auch mit den hinteren Wurzeln eine Vorderwurzeldurchschneidung am Menschen auszuführen. Auf die Resultate dieser Methode komme ich noch summarisch am Ende dieses Abschnittes zurück.

Förster selbst hat in dieser Frage teilweise *Lehmann* zugestimmt, nur meint er, daß ein beträchtlicher Teil der afferenten sympathischen Fasern durch die vorderen Wurzeln in das Rückenmark eintreten kann. Doch wird *Lehmann* in dem Punkte opponiert, wenn er meint, daß die Visceralfasern überhaupt nicht durch die hinteren Wurzeln ziehen. Dagegen sprechen ja auch die guten Befunde in einer ganzen Reihe von Fällen mit g. K., bei denen nur hintere Wurzeln durchschnitten wurden. Nach *Förster* soll es individuell verschieden sein, ob afferente Visceralfasern allein durch die hinteren oder auch durch die vorderen Wurzeln ziehen. „Die Vorderwurzelleitung stellt eine Hilfsbahn der Visceralsensibilität dar, die Hauptbahn geht meines Erachtens nach durch die hinteren Wurzeln."

Für den Praktiker muß hervorgehoben werden, daß die Vorderwurzeldurchschneidung eine Parese der Bauchmuskulatur nach sich zieht.

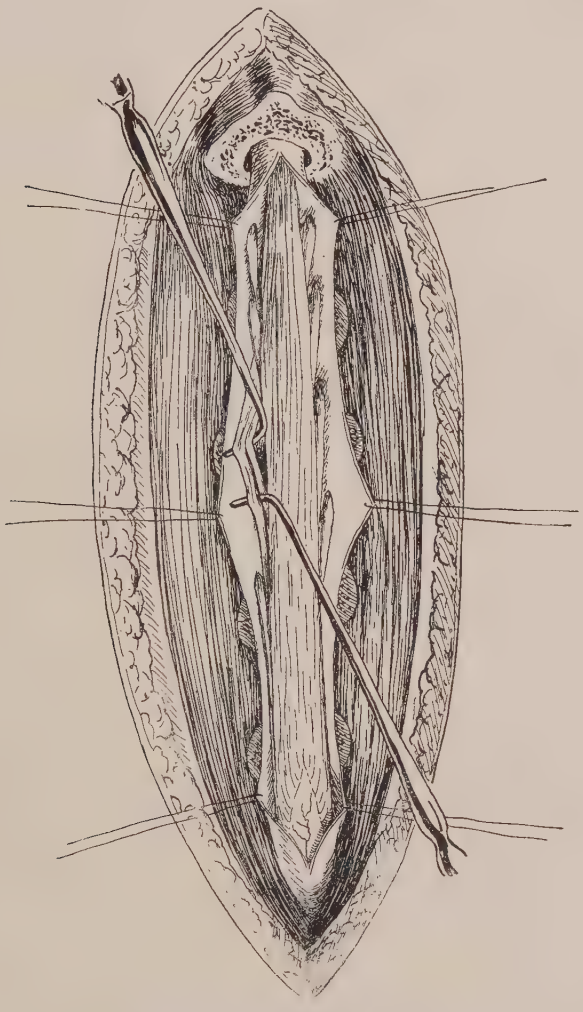
Soweit die Voraussetzungen für die Wurzeldurchschneidungen, deren Technik wir nun schildern wollen.

Technik der *Förster*schen Operation. Bei allen Operationen, bei welchen Wert darauf gelegt werden muß, die Nerven ganz bestimmter Segmente zu beeinflussen, ist natürlich die Orientierung eine wichtige Frage. Nach *Förster* orientiert man sich im Gebiet der Dornfortsätze am besten so, daß die Austrittsstelle der 1. Sakralwurzel dem Dornfortsatz des 5. Lendenwirbels entspricht. Diese Stelle kann nun auf die verschiedenste Weise markiert werden (*Tietze* durch Nagelung, *Küttner* durch Naht). Es wird nun in der gewünschten Ausdehnung eine Laminektomie ausgeführt. Hierbei ist der Blutstillung Beachtung zu schenken, die sich nach unseren Erfahrungen am besten durch Kompressen, die in heißem Kochsalz getränkt sind, durchführen läßt. Nach Entfernung der Dornfortsätze wird die Dura eröffnet. Bei Beckenhochlagerung ist der Austritt von Liquor nicht so bedeutend.

Was das Zurechtfinden in der Höhe anbelangt, hat *Förster* für das Erkennen der einzelnen Wurzeln hinsichtlich ihrer Dicke Merkmale angegeben. Die Orientierung innerhalb der Wurzeln selbst ist nicht immer leicht. Nach *Küttner* wird die Dura seitlich durch Haltefäden angespannt und so bietet sich ein übersichtliches Bild dar. Man sieht so zwei Nervenbündel, von denen das breitere laterale die zu resezierende hintere Wurzel darstellt. Die vordere Wurzel liegt weiter medial und ist schwächer als die hintere. Aus letzterer wird zweckmäßig eine Kontinuitätsresektion vorgenommen. Jede Berührung des Rückenmarkes, jedes unvorsichtige Wischen muß streng vermieden werden. Koagula sollen aber aus

dem Duralsack entfernt werden. Nach Resektion der entsprechenden Wurzeln wird die Dura durch fortlaufende feine Naht wieder geschlossen. Um die Technik der Methode hat sich *Küttner* sehr verdient gemacht. Die Operation wird heute wohl allgemein einzeitig ausgeführt. Seinerzeit sind *Tietze, Hohenberg* u. a. für die zweizeitige Operation eingetreten (Fig. 54).

Fig. 54.



*Förster*sche Operation. (Aus *Pels Leusden.*)

Die Gefahren der Operation sind schon in der Dauer des Eingriffes, der körperlich sehr heruntergekommenen Kranken zugemutet wird, begründet. Sie liegen schließlich in der Operation selbst. Die Blutung nach Entfernung der Dornfortsätze, nach Eröffnung der Dura kann unvorhergesehene Folgen einnehmen.

Das Rückenmark reagiert natürlich außerordentlich auf jeden mechanischen Reiz. Es kann zu einer Meningitis kommen, deren Entstehen natürlich durch die Bildung einer Liquorfistel wesentlich gefördert werden kann.

Durch diese Komplikationen erklärt sich die Höhe der Mortalität, die zirka 12—15% beträgt.

1912 berichtet *Guleke* über 5 Todesfälle unter 44 Operierten. 1913 zählt *Förster* 10 Tote unter 64 Operierten. *Tinel* (zit. nach *Stein*) berichtet über 60 Fälle mit 16 Todesfällen. *W. Thorburn* führt an, daß *Förster* 1921 26 Tote bei 267 Operierten zählte.

Sehr wichtig ist natürlich, was wir über die Dauerresultate nach der *Förster*schen Operation erfahren haben. Ich möchte zunächst nur über die Fälle berichten, bei denen die hinteren Wurzeln allein durchschnitten werden.

Vor allem muß an dieser Stelle hervorgehoben werden, daß in manchen Fällen nicht einmal ein temporärer Erfolg erzielt werden konnte. Hierher gehört auch ein Fall eigener Beobachtung, bei welchem ich sicher die 5. bis 10. Dorsalwurzel beiderseits durchschnitt.

Im allgemeinen kann man mit 50% guter Resultate für längere Zeit rechnen. Andere Autoren sind optimistischer und schätzen die Erfolge auf zwei Drittel der operierten Fälle (*Gade* und *Leriche*).

Über gute Erfolge wurde ursprünglich von *Küttner, Sauerbruch, Angerer* und *Guleke* berichtet. Aber schon in seiner ersten Publikation hat *Guleke* darauf aufmerksam gemacht, daß in 4 Fällen deutliche Verschlechterungen auftraten. Paraplegien der Beine haben sich in 3 Fällen wieder zurückgebildet (*Bierens, de Haan, Becker*). Im Falle von *Nonne* war das aber nicht so. Von 3 Fällen von *Lotheissen* wurden zwei erheblich gebessert. Ein Fall kam ad exitum.

Von größeren Statistiken und längeren Beobachtungen sei erwähnt: 1913 hatte *Förster* unter 58 überlebenden 56 unmittelbare Erfolge. Auf die Dauer aber blieben nur 29 rezidivfrei. Von 31 Überlebenden von *Aleman* (zit. nach *Stein*) wurden 7 geheilt und 14 gebessert. Bei den gebesserten hatten die Krisen aufgehört, aber das Erbrechen hielt an.

Von 41 Operierten *Tinels* konnten 27 Heilungen und bedeutende Besserungen erzielt werden, 6 Kranke waren gebessert und 8mal traten Rezidive wieder auf. *Groves* schätzt die Fehlschläge auf 75% (zit. nach *Lehmann*). Eine Analyse von 15 Fällen ergab 8 vollkommene Heilungen. Von diesen aber hatten 3 Schmerzen in Gebieten, die nur eine Wurzel betrafen und die dann nach Durchschneidung dieses Segmentes geheilt werden konnten.

Bei *Lotheissen* sind nach einer Operationsmortalität von 23% mehr als die Hälfte geheilt worden. *Lotheissen* schlägt auf Grund einer persönlichen Erfahrung, wo bei einem Patienten erst auch nach Resektion von L 1 eine Heilung eintrat, vor, nach Möglichkeit immer von D 6—L 1 zu resezieren.

Den Vorschlag, anläßlich der Resektion der hinteren Wurzeln auch die vorderen zu durchtrennen, hat nach *Frazier* wie gesagt *Lehmann* 1920 wieder aufgenommen. Praktische Erfahrungen mit dieser Methode der Vorder- und Hinterwurzeldurchschneidung, die eine konsekutive Bauchmuskellähmung nach sich zieht, liegen bisher sehr wenig vor.

Interessanterweise hat *Förster* sich dieses Operationsplanes angenommen und meint, daß, wenn man einen irritativen Prozeß völlig blockieren will, müßte hierzu sowohl die Hauptbahn als auch die Nebenbahn der Schmerzleitung aus-

geschaltet werden. So hat *Förster* bereits 1911 in einem Fall von g. K. die hintere und vordere 6. bis 10. Dorsalwurzel durchtrennt. Der Erfolg war ein ausgezeichneter. In einem anderen Falle, bei dem sogar gleichzeitig das Spinalganglion exstirpiert worden war, blieb aber jeder Erfolg bei der gleichen Operation vollkommen aus. Hier sehen wir also die Schwierigkeit jedes operativen Eingriffes, der theoretisch noch so ausgeklügelt ist, ganz deutlich vor Augen. *Pritschley* und *Wolfsohn* haben in 2 Fällen mit der Vorderwurzeldurchschneidung keinen Erfolg erzielt.

Von anderen Chirurgen liegen Berichte vor, daß sie zur Behebung anderer schmerzhafter Zustände sich des geschilderten Verfahrens bedient haben. Da ich auch in den Arbeiten *Lehmanns* und *A. W. Meyers* über g. K. keine Berichte mehr finde, so verweise ich, um nicht vom Thema abzuschweifen, auf diese Mitteilungen.

3. Die Operation nach Guleke und die Frankesche Operation.

Die unleugbaren Gefahren der *Förster*schen *Operation* (in unstillbarem Liquorabfluß, Meningitis u. s. w. bestehend) haben es mit sich gebracht, daß *Guleke* daran ging, eine Modifikation der *Förster*schen Operation zu schaffen, bei welcher die hinteren Wurzeln ohne Eröffnung der Dura reseziert werden. Dadurch sollen alle mechanischen Schädigungen des Rückenmarkes selbst vermieden werden, außerdem das Hineinfließen von Blut in den Duralsack und auch das nach *Guleke* nicht ungefährliche Abfließen von Liquor. *Guleke* konnte auf diese Weise auch die Kranken viel rascher mobilisieren, als es nach der *Förster*schen Operation möglich ist. Wie nach einer neueren Modifikation die *Gulekes*che Operation ausgeführt wird, berichtet *Schmieden* in der Operationslehre von *Bier, Braun* und *Kümmel*. *Guleke* durchtrennt nach extraduraler Isolierung der hinteren Wurzeln die letzteren einfach samt ihrer Duralscheide nahe am Duralsack quer und schiebt den centralen Nervenstumpf mit einer Knopfsonde wieder in den Duralsack hinein. Eine weitere Versorgung der kleinen schlitzartigen Wunde am Duralsack ist nicht mehr notwendig, da der Liquoraustritt sofort aufhört. Es kann nach *Gulecke* auf diese Weise ebenso eine Durchschneidung als auch eine Resektion aus der Kontinuität vorgenommen werden. Im Prinzip deckt sich natürlich die *Gulekes*che Methode mit der *Förster*schen Operation hinsichtlich ihrer weiteren Auswirkung.

Ich habe gefunden, daß zur Operation nach *Guleke* eine breitere Laminektomie vorgenommen werden muß als zur einfachen *Förster*schen Operation. Dadurch wird das Operationsfeld größer und die Operationsdauer verlängert, was natürlich kein Vorteil ist.

Die *Franke*sche Operation, auch aus der Gefahr der *Förster*schen Operation geboren, ist wohl die am peripher sten einsetzende Operation, die bei g. K. überhaupt angegeben wurde. Das Verfahren besteht darin, daß die gemischten Intercostalnerven nahe der Wirbelsäule aufgesucht und nach der Methode von *Thiersch* langsam herausgedreht werden. So kann man vielfach auch Ganglienfasern extrahieren, die im Reflexbogen eine wichtige Rolle spielen und nach ihrer Zerstörung die sensible Bahn unterbrechen. Daß auch der motorische Nerven-

anteil mit herausgenommen wird, ist nach *Franke* kein Nachteil. Die Operation beinhaltet die Gefahr der Pleuraverletzung in sich. Ihre Operationsmortalität ist nicht hoch.

Nach *Cade* und *Leriche* starb von 10 Fällen einer an einer eitrigen Pleuritis, die vielleicht zu vermeiden gewesen wäre.

Franke hat nach einem Bericht auf diese Weise 3 Fälle, *Leriche* 2 Kranke mit Erfolg operieren können. Ein Fall von *Franke* hatte durch 2 Jahre kein Rezidiv. *Clairmont* hatte in 2 Fällen nach 4 bzw. 6 Wochen aber volle Rezidive gesehen.

1913 berichtet *Mauclaire* über 19 Fälle, die nach *Franke* operiert wurden; 3 von diesen 19 sind nach der Operation gestorben. Unter den Überlebenden kam es 9mal meist schon früh nach dem Eingriff zu einem Rezidiv. 7 Fälle wurden geheilt, doch war bei 4 die Beobachtungsdauer zu kurz. In 3 Fällen betrug sie 10, 12 und 15 Monate.

Mouclaire meint, daß die *Franke*sche Operation, die weniger Risiko hinsichtlich der Operationsmortalität bringe, noch vor der *Förster*schen Operation versucht werden soll.

In den letzten Jahren wird über das Verfahren in der Literatur nicht mehr berichtet.

Wir haben die Operation an der Klinik *Hochenegg* nur einmal mit vollkommenem Mißerfolg ausgeführt. Der Kranke ist im Irrenhaus gestorben.

4. Die Durchschneidung des Vorderseitenstranges (Chordotomie).

Diese wohl am centralsten ansetzende Operation wurde 1910 von *Schüller* in Wien vorgeschlagen. Ausgeführt wurde sie erst Jahre später von französischen Autoren. In letzterer Zeit haben ihr auch deutsche Neurologen und Chirurgen Interesse abgewonnen und in seinem Werk spricht sich *Förster* vielfach für diesen Eingriff aus.

Rekapitulieren wir zunächst einmal die Physiologie und Nervenanatomie dieser Operation: Die sensiblen Fasern kommen von den hinteren Wurzeln und breiten sich im Hinterhorn und in der intermediären Zone aus. Die Fasern durchlaufen sich kreuzend die Mittellinie des Rückenmarkes und ziehen wahrscheinlich zu den rückwärtigen Partien der Vorderseitenstränge. Hier in den Vorderseitensträngen sind ebenso wie im Hinterhorn alle Schmerzbahnen (von der Haut, tiefen Körperteilen, Muskeln, Sehnen, Knochen, Eingeweiden) vereinigt. Nach *Förster* hebt so Durchschneidung oder Zerstörung der Vorderseitenstränge fast stets die Schmerzgefühle der Haut, der tiefen Teile und der inneren Organe vollkommen auf. Einseitige Durchtrennung erzeugt nur kontralaterale Analgesie der Haut und der tieferen Schichten, nicht aber der Eingeweide. *Förster* schließt hieraus, daß die Schmerzbahnen der letzteren wahrscheinlich beide Vorderseitenstränge in gleichem Maße passieren. Um die Schmerzhaftigkeit der unteren Bauchgegend zu beheben, ist es notwendig, die Chordotomie in der Höhe des 3. bis 4. Dorsalsegmentes auszuführen. Man kann dann mit Sicherheit annehmen, daß die Schmerzlosigkeit bis zum 7. bis 8. Segment herabreicht.

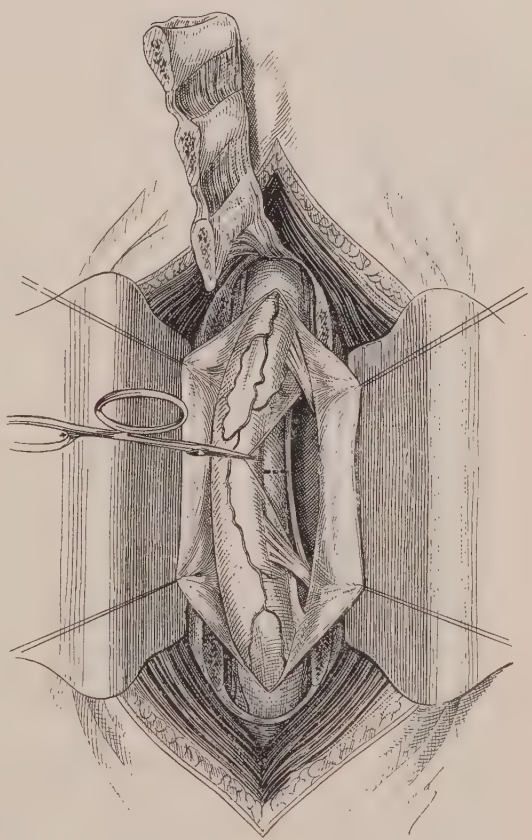
Um Analgesie einer unteren Extremität herbeizuführen, wird eine Durchschneidung in der Höhe des 9. Segmentes genügen. Nach *Frazier* ist es am vorteilhaftesten, immer in der Höhe des 5. Dorsalsegmentes die Chordotomie auszuführen. Hier ist auch die Operation technisch durch die Lage der Dornfortsätze leichter.

Bei Beschreibung der operativen Technik, über welche nur das Wichtigste hier gesagt werden soll, halte ich mich an die Angaben von *Paul Banzet,* dessen jüngst erschienenes Werk (Paris, Arnette) sehr gut über den Gegenstand unterrichtet. Die Operation wird meist in Äthernarkose vorgenommen. Die Lokalanästhesie bietet die Schwierigkeit der vollkommenen Anästhesierung der großen Muskelmassen, welche der Wirbelsäule zu beiden Seiten anliegen. Operiert man aber in örtlicher Betäubung, so wurde empfohlen, einen mit 10%iger Stovainlösung getränkten Tampon auf das Rückenmark einwirken zu lassen.

Es wird nach den gewöhnlichen chirurgischen Regeln eine Laminektomie ausgeführt, die aber den Vorteil hat, sich nur auf ca. 3 Segmente zu beschränken. Die Segmentbestimmung muß natürlich mit größter Exaktheit, eventuell nach vorheriger Röntgenisierung, festgestellt werden. Die Blutstillung ist sowohl bei der Operation innerhalb der Weichteile als auch nach Eröffnung der Dura ein sehr wichtiger Faktor.

Nach Eröffnung der Dura muß man, um zu den Vorderseitensträngen zu gelangen, das Ligamentum denticulatum vorziehen. In manchen Fällen gelingt das leicht, andere Fälle sollen schwieriger sein, da sich gerade hier die verschiedensten individuellen Besonderheiten vorfinden.

Fig. 55.



Chordotomie. (Nach *Banzet.*)

Oft ist dieses Ligament überhaupt nicht vorhanden, manchmal ist es zu einem dünnem Strang der Dura reduziert; dann aber finden sich in anderen Fällen weitgehende Verwachsungen, welche die Operation schwierig machen. Ist nun das Ligamentum denticulatum abgeschoben, so kommt es zum wichtigsten und gefährlichsten Teil der Operation: der Identifizierung des Vorderseitenstranges und seiner kompletten Durchtrennung. Daß man sich natürlich davor hüten muß, andere Bündel mit in den Operationsbereich zu ziehen, so z. B. die Pyramidenbahn, welche man bei unvollständiger Drehung des Rückenmarks in das Gesichtsfeld bringt, ist ja ganz klar (Fig. 55).

Um die Durchschneidung möglichst einfach zu gestalten, hat *Robineau* ein eigenartiges fallbeilförmiges Instrument konstruiert. Die Blutung nach der Durchschneidung des Rückenmarks ist nicht groß. Bei g. K. müssen entsprechend oben schon erwähnten Mitteilungen *Försters* beide Vorderseitenstränge durchschnitten werden. *Frazier* hat vorgeschlagen, falls man die beiderseitige Chordotomie anwendet, dieselbe in verschiedener Höhe auszuführen, um das Gewebe des Rückenmarkes nicht allzusehr zu schwächen. Es folgt dann die Naht der Dura und der übrigen Schichten.

Die Ergebnisse der Chordotomie. *Banzet* berichtet in seinem Werk über 30 Fälle von Chordotomie, die vor allem bei inoperablen Carcinomen gegen die Schmerzhaftigkeit ausgeführt wurden, erst in zweiter Linie rangiert in dem Anwendungsgebiet die Tabes mit lancinierenden Schmerzen und g. K. und schließlich finden wir noch andere schmerzhafte Zustände, derentwegen die Operation vorgenommen wurde.

Von vollkommenen Resultaten wird in 54% der Fälle gesprochen; von nicht ganz vollkommenen Erfolgen in 17% der Fälle. Schließlich — sehen wir von aus den verschiedensten Gründen zweifelhaften Ergebnissen ab — finden sich bei *Banzet* 3 Kranke, bei welchen das Ergebnis der Operation gleich Null war!

Die Operationsmortalität kann mit Berücksichtigung von Umständen, die bei diesen schwer heruntergekommenen Kranken vielleicht außerhalb des Eingriffes als solchem liegen, mit ca. 20% angegeben werden.

Ich möchte hier nur die 4 Fälle von Tabikern ausführlich schildern:

Fall 17 (*Banzet*): Lancinierende Schmerzen in beiden Beinen, besonders rechts. Einseitige Chordotomie auf der linken Seite (*Robineau*). Es tritt Anästhesie der ganzen rechten Seite bis zum 9. Dorsalsegment auf. Die Schmerzen schwinden nur auf der rechten Seite, bestehen links ungehemmt weiter. Der Patient endet durch Suicid.

Fall 18 (*Banzet*): Lancinierende Schmerzen bei Tabes. Bilaterale Chordotomie (*Robineau*). Die Schmerzen schwinden, später kommt es zu krisenhaften thorakoabdominalen Schmerzzuständen, welche auch durch eine zweite Chordotomie nicht behoben werden können. Zwei Jahre nach der Operation an Aortenaneurysma gestorben.

Fall 19 (*Banzet*): G. K. Bilaterale Chordotomie (*Robineau*). Vollkommener Schwund der Schmerzen und des Erbrechens. Das gute Resultat der Operation wird durch 18 Monate kontrolliert.

Fall 20 (*Banzet*): G. K. Beiderseitige Chordotomie (*Robineau*). Sehr ausgedehnte Anästhesie. Die Beschwerden sind für 50 Tage geschwunden. Später kann über dieselben, da Patient psychopathisch wird, nichts ausgesagt werden.

Banzet berichtet dann noch über die Erfahrungen anderer Operateure mit diesem Verfahren. Ich will auch nur wieder die Kranken mit tabetischen Erscheinungen herausgreifen. So hat *Leighton* 3 Fälle operiert. Hiervon 2mal lancinierende Schmerzen bei Tabikern und einen Fall von g. K. Letzterer Fall wurde von seinen Schmerzen nach bilateraler Chordotomie befreit.

De Martel und *Clovis Vinsent* berichtet über einen Fall von g. K. Eine bilaterale Chordotomie bringt die Schmerzen zum verschwinden. Das Erbrechen besteht weiter! Die objektiv nachweisbare Anästhesie ist aber gleich Null!

Adson hat 2 Fälle von g. K. mit diesem Verfahren geheilt.

Beer hat 1912 schon berichtet, daß er in einem Falle von Carcinoma uteri die Schmerzen durch Vorderseitenstrangdurchschneidung beseitigen konnte und

Frazier und *Sachs* gelang dasselbe bei anderen Lokalisationen des Carcinoms. *Förster* hat in einem Falle von Tabes wegen heftiger Schmerzen eines Beines den einen Vorderseitenstrang am oberen Ende des 3. Dorsalsegmentes durchtrennt und durch diesen Eingriff wurden die vorher unerträglichen Schmerzen des kontralateralen Beines unmittelbar und dauernd beseitigt. Lancinierende Schmerzen wurden fortan nur mehr im gleichseitigen Beine verspürt.

Die Operation wurde dann noch aus den verschiedensten Indikationen von *Rothmann, Spillner* und *Martin, Frazier* und *Spillner* ausgeführt. Es handelt sich in diesen Fällen meist um inoperable Tumoren, heftige Neuralgien u. s. w.

Nach einer jüngst von *Hahn* erschienenen Publikation aus der Abteilung *Henle* wurde hier die Operation wegen heftiger Neuralgien 3mal ausgeführt. Der Erfolg war ein geteilter.

Alles in allem dürfte die Operation bisher nicht öfter als ca. 50mal durchgeführt worden sein.

Souttar (zit. nach *Förster*) berichtet dann über gute Erfolge mit diesem Verfahren bei g. K. und auch von *Sicard* liegt ein ähnlicher Bericht über einen derartigen Fall vor.

Förster hat bei g. K. die doppelseitige Vorderseitenstrangdurchschneidung — wie er in seinem letzterschienenen Werk berichtet — in 3 Fällen ausgeführt.

Im ersten Fall kam es zu dieser Operation, nachdem die Splanchnicusdurchschneidung auf beiden Seiten keinen Erfolg gebracht hatte. Auch die Chordotomie blieb erfolglos.

In seinem zweiten Falle bildet die Vorderseitenstrangdurchschneidung die dritte Operation, die an dem Kranken mit g. K. vorgenommen wurde. Zuerst war hier die Durchtrennung der hinteren Wurzel 6—11 ohne Erfolg geblieben, die hierauf vorgenommene subdiaphragmatische Vagotomie nach *Exner,* verbunden mit Gastroenterostomie, brachte auch keine Besserung. Auch die Vorderseitenstrangdurchtrennung, in zwei verschiedenen Höhen doppelseitig vorgenommen (D2 und D3), hatte keinen Erfolg. *Förster* erklärt sich den Versager der technisch einwandfreien Operation damit, daß in diesem Falle ausnahmsweise die funikuläre Schmerzleitung der Vorderseitenstränge durch die griseale Leitung der Hinterhornsäule ersetzt wurde.

In *Försters* drittem Falle trat ein ausgezeichneter Erfolg ein.

In der schon erwähnten Publikation von *Hahn* findet sich eine Modifikation der Methode, die darin besteht, daß man die Vorderseitenstränge nicht durchschneidet, sondern unterbindet (*Henle*). Zweck dieser Änderung ist der, die Pyramidenbahn nicht zu stören, denn deren Läsion hatte in einigen Fällen zu Paresen der Extremität geführt. Diese Läsion der Pyramidenbahn kann durch zu tiefen Schnitt oder durch das Verkennen der Topographie erfolgen. Die Methode *Henles* soll weiter den Vorteil haben, daß die Nadel sicherer um die Vorderseitenstränge herum geführt werden kann, als wenn die Durchtrennung mit einem Messer erfolgt. Bei der Umschnürung kommt es zu der für alle benachbarten Bahnen gefährlichen Hämatomyelie nicht. Um diese nämlich zu vermeiden, versuchte *Henle* eine langsame Durchquetschung der zu durchtrennenden Bahnen, indem diese mit einem um die Vorderseitenstränge geführten Seidenfaden allmählich zerdrückt werden sollten. Diese Durchquetschung gelang aber

nicht, da die Bahnen sich widerstandsfähig gegen die Kompression erwiesen. Aber auch auf diese Weise konnte, wie der Verlauf des Falles zeigt, eine Unterbrechung der Leitung erzielt werden. *Hahn* meint nun weiter, daß diese Methode auch insoferne vorteilhafter als die Durchschneidung sei, als die Nadel sicherer um die Seitenstränge herum geführt werden kann als das Messer. Außerdem kann man mit dem Faden eventuell eine falsch lokalisierte Unterbrechung wieder reparieren, wohingegen eine falsche Durchschneidung mit dem Messer irreparabel sei. Ob durch diese Methode nicht gewisse Schäden durch den nun einmal im Rückenmark zurückgelassenen Fremdkörper gesetzt werden können, ist vorderhand nicht zu beantworten. Jedenfalls dünkt mir darin ein Nachteil des Verfahrens gelegen.

Ich habe vor kurzem einen Patienten operiert, bei welchem die *Gaza*sche Operation keinen Erfolg gebracht hatte. Die Schmerzen nach beiderseitiger Chordotomie in Höhe von D 4, D 5 konzentrierten sich nach der Operation in eine tiefere Abdominalregion. Hingegen zeigen sich Störungen an Blase und Mastdarm und eine Parese der unteren Extremitäten, die im Abflauen begriffen sind.

Wenn diese Störungen, die nach *Banzet* häufig auftreten, auch im Laufe der Zeit wieder schwinden sollten, ist es doch klar, daß diese Operation sehr eingreifend ist und einer Modifikation bedarf, welche die Möglichkeit des Auftretens dieser Komplikationen herabsetzt.

So viel ist über die Vorderseitenstrangdurchschneidung, soweit mir die Literatur zugänglich war, bekannt. In letzter Zeit wird die Methode scheinbar wieder häufiger angewendet.

Man kann sich aber selbst bei dieser ganz central ansetzenden Operation nicht des Eindruckes erwehren, daß auch hier eine nicht immer zuverlässige Methode vorliegt! Sind doch im Schrifttum genügend Fälle bekannt, wo Schmerzen, die auf bekannten unkomplizierten Bahnen verlaufen (wie z. B. die Schmerzleitung bei gewissen Carcinomformen, bei denen das Verfahren angewendet wurde) durch die Methode zu keinem wie immer gearteten Effekt geführt haben.

Es darf also nicht wundernehmen, wenn das Verfahren auch bei g. K. versagt, bei denen die Schmerzleitung von Fall zu Fall verschieden sein kann und wo man sich auch über die Leitungsbahnen der einzelnen Formen von g. K. nicht ganz im klaren ist.

Mehrfache Eingriffe.

Zum Schluß muß ich noch einige Fälle aus der Literatur hervorheben, wo sowohl Patient als auch Operateur den Elan aufbrachten, nach einer mißlungenen Operationsart einen anderen Eingriff bzw. sogar drei Eingriffe auszuführen.

Diese Fälle haben ein ganz besonderes Interesse deshalb, weil — wie ich schon oben erwähnt habe — durch die Besserung nach einem zweiten oder dritten Eingriff sich tatsächlich der Beweis erbringen ließe, daß im jeweiligen Fall die Schmerzen auf ganz bestimmten Bahnen geleitet werden, die natürlich von Fall zu Fall verschieden wären. Schon im obigen habe ich über solche Fälle berichtet.

Nun folgt ein sehr interessanter Fall von *Stein*.

Bei einem 38 Jahre alten Patienten wird wegen sicherer g. K., die in Schmerzattacken im Magen, Gürtelschmerzen, Würgen und Erbrechen schleimiger bluttingierter Massen bestehen, am 4. August 1923 eine *Förster*sche Operation nach *Guleke* ausgeführt. Resektion der hinteren Wurzeln von D6—D12. Nach 11 Tagen wieder g. K., dann 1 Monat beschwerdefrei. Dann wieder g. K. mit lancinierenden Schmerzen. Dann eine Besserung, die bis zur vollständigen Beschwerdefreiheit durch $4^1/_2$ Monate anhält. Dann wieder g. K. mit lancinierenden Schmerzen von bis 10tägiger Dauer und Intervallen von 1—2 Wochen. Daher am 15. Dezember 1923 die zweite Operation. Doppelseitige subdiaphragmatische Vagotonie nach *Exner*. Drei Tage nach der Operation wieder g. K. mit Schmerzen und Erbrechen. Durch 3 Monate wieder g. K. mit Magenschmerzen und Erbrechen. Das Gürtelgefühl und die Rückenschmerzen kommen aber nach der zweiten Operation nicht wieder. An zwei aufeinanderfolgenden Tagen werden nun paravertebrale Injektionen von D6—D9 bzw. von D5—D10 vorgenommen. An beiden Tagen keine Anfälle. Am 23. April 1924 Operation. Resektion der Rami communicantes einseitig D7—D10. Erfolg der Operation zunächst negativ. G. K. mit lancinierenden Schmerzen halten zunächst an. Nur das Würgen und Erbrechen ist geringer geworden. Die Magenschmerzen hingegen sind heftiger als je zuvor.

Diesen Fall halte ich für sehr wichtig schon aus dem Grunde, weil merkwürdigerweise auf die einzelnen Operationen gerade paradoxe Reaktionen eingetreten sind. Wir finden z. B. nach Vagotomie, die doch die motorische Komponente der Krise treffen wollte, das g. K. mit Erbrechen bestehen geblieben sind, daß hingegen Gürtelgefühl und Rückenschmerzen verschwunden sind. Noch merkwürdiger ist das Resultat der Durchschneidung der Rami communicantes. Gerade hier, wo wir uns Linderung der Schmerzen nach allem, was wir von der Schmerzleitung wissen, vorgestellt haben, gerade hier blieben die sensiblen Komponenten der Krise bestehen, während das Erbrechen sistierte bzw. geringgradiger wurde.

Diese Tatsachen, die wir, allerdings vereinzelt, nach bestimmten Eingriffen auch an unserem Material feststellen konnten, werfen ein ganz eigenes Licht auf die Unsicherheit aller unserer theoretischen Voraussetzungen, auf denen die von uns angewandten Operationen beruhen.

Manche Autoren haben auch gewisse operative Eingriffe, die an verschiedenster Stelle ansetzen, kombiniert. So hat z. B. *Giordano* eine Vagotomie ausgeführt und gleichzeitig die sympathischen Fasern des Truncus coeliacus zerstört. Gleichzeitig wurde eine Gastroenterostomie angelegt. Das Erbrechen schwand nach dem Eingriff, die g. K. wurde seltener und weniger heftig. Patient nahm auch an Körpergewicht zu. Immerhin wird nur von einem Teilerfolg gesprochen.

Das wäre im großen und ganzen der heutige Stand der operativen Behandlung g. K. der Tabiker. Viel ist zweifellos noch nicht erreicht. Die eingeführten Operationen geben wohl nicht mehr als ca. 50% gute Resultate. Aber auch das will ja schon bei einem so qualvollen Leiden etwas sagen! Immerhin aber geben die letzten Arbeiten auf diesem Gebiet doch Hoffnung, daß uns noch Besseres in Zukunft gelingen kann.

Literatur: *Adamkiewicz,* Sitzung d Akad. d. Wiss. Wien, Oktober **1884**. — *Banzet Paul,* Libraire Arnette. Paris **1927**. — *Bier, Braun, Kümmel,* Operationslehre. — *Bruns* u. *Sauerbruch,* Mitt. a. d. Gr. 21. — *Bungart,* Mitt. a. d. Gr. 25. — *Cade* u. *Leriche,* D. Zt. f. Chir. 121. — *Critschley* u. *Wolfsohn,* Zbl. f. d. Gr. **1926,** 33. — *Cotte* u. *Latarjet,* J. med. Lyon **1921**, 28, S. 801. — *Danielopolu,* Zbl. f. d. Gr. **1924**, 24. — *Exner,* D. Zt. f. Chir. 111; Naturforscherversammlung **1913**. — *Exner* u. *Schwarzmann,* Wr. kl. Woch. **1912**, 38. — *Finsterer,* Methoden der örtlichen Betäubung. Urban & Schwarzenberg. —

Förster, Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühles. Urban & Schwarzenberg **1926**; Berl. kl. Woch. **1909**, 45. — *Förster* u. *Küttner,* Bruns' Beitr. 63. — *v. Gaza,* A. f. kl. Chir. 130; M. med. Woch. **1925**, 1. — *Gerhardt,* M. med. Woch. **1921**, 33. — *Giordano,* Zbl. f. d. Gr. **1923**, 19. — *Gross,* Wr. med. Woch. **1927**, 12. — *Groves,* zit. bei *Lehmann.* — *Guleke,* M. med. Woch. **1912**; A. f. kl. Chir. 95; Zbl. f. Chir. **1910**, 36, 48. — *Hahn,* Bruns' Beitr. 140, 1. — *Hauser,* D. med. Woch. **1919**, 5. — *Heile,* Chirurgenkongreß **1912**. — *Hohlfelder,* Th. Mon. **1920**, 11. — *Jean,* Zbl. f. d. Gr. **1922**, 16. — *Kappis,* Mitt. a. d. Gr. 26 (s. Neumann u. Kappis). — *Kümmel* jun., Bruns' Beitr. 122. — *Laewen,* Zbl. f. Chir. **1910**, 20; Bruns' Beitr. 80. — *Lagemann,* Zbl. f. Chir. **1927**, 51. — *Leriche,* D. Zt. f. Chir. 132. — *Lotheissen,* D. Zt. f. Chir. 117. — *Lehmann,* Kl. Woch. **1924**, 42; Zbl. f. Chir. **1920**, 17, 52; Berl. kl. Woch. **1920**, 51; A. f. kl. Chir. 129; Zbl. f. Chir. **1921**, 52; **1922**. — *Mandl,* Die paravertebrale Injektion. Wr. kl. Woch. **1925**, 46. Springer, Berlin-Wien **1926**. — *Mauclaire,* Zbl. f. Chir. **1913**, 81. — *Meyer A. W.,* D. Zt. f. Chir. 151, 199. — *Meyer* u. *Fröhlich,* Kl. Woch. **1922**, 27. — *Meyer-Gottlieb,* Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie. — *Mingazzini,* Zbl. f. Neur. **1910**, 406. — *Moritz* im Lehrbuch für innere Medizin für Meering. — *Müller L. R.,* Die Lebensnerven. Springer, Berlin **1924**. — *Naegeli,* Schweiz. med. Woch. **1926**, 21. — *Neumann* u. *Kappis,* Bruns' Beitr. 115; Mitt. a. d. Gr. 26; Zbl. f. Chir. **1920**, 98. — *Pal,* Gefäßkrisen. Hirzel, Leipzig **1905**; Wr. kl. Woch. **1925**, 46. — *Payr,* Zbl. f. Chir. **1925**. — *Roux,* Handbuch der Neurologie. — *Schaffer,* Handbuch der Neurologie. — *Schmieden,* Operationslehre Bier, Braun, Kümmel. — *Schüller,* Wr. kl. Woch. **1910**, 833. — *Shawe,* Zbl. f. d. Gr. **1922**, 17. — *Spielmeyer,* Zbl. f. d. ges. Neur. **1923**, 84. — *Stein,* D. Zt. f. Chir. 199. — *Strumpell,* Lehrbuch der inneren Medizin. — *Tietze,* Mitt. a. d. Gr. 20. — *Thomson,* Akt. med. skandinav. **1924**, 60. — *Wagner-Jauregg,* Wr. kl. Woch. **1924**, 40.

Die Chirurgie des Pankreas.

Von Geh.-Rat Prof. Dr. **W. Körte,** Berlin.

Mit 4 Abbildungen im Text.

Inhaltsübersicht.

Seite

I. Einleitung 179
II. Zur Anatomie des Pankreas 181
Operative Zugangswege 183
III. Zur Physiologie der Bauchspeicheldrüse 184
IV. Allgemeine Symptome und Diagnose der Pankreaserkrankungen 185
V. Die akuten Entzündungen 189
Entstehung 189–192
Pathologisches Bild 192
Herdweise Fettgewebsnekrose 194
Das klinische Bild 195
Chirurgische Behandlung 197
Massenblutung ins Pankreas 200
VI. Chronische Entzündung 200
VII. Pankreascysten 203
VIII. Pankreasfisteln 209
IX. Solide Geschwülste des Pankreas 210
A. Gutartige 210
B. Bösartige 211
X. Pankreassteine 214
XI Verletzungen des Pankreas 216
A. Subcutane Verletzungen des Pankreas 217
B. Offene Verletzungen des Pankreas 218
XII. Lageveränderungen des Pankreas 219

I. Einleitung.

Das Pankreas bildet mit dem Gallensystem und dem Magen-Duodenum eine Trias, von der die wichtigsten Verdauungsvorgänge ausgehen. Diese drei Organe gehören durch anatomische Lage, durch Blut- und Lymphbahnen ebenso wie durch ihre Funktionen bei der Verarbeitung der Nahrungsstoffe eng zusammen, derart, daß sie sich untereinander ergänzen, daß aber auch krankhafte Vorgänge von einem derselben sich auf die anderen fortpflanzen können.

Die Bestimmung und die Art der Tätigkeit des Pankreas ist erst spät erkannt und gewürdigt worden, lange Zeit hindurch wurde es als eine „ganz aus Fleisch" bestehende Drüse ohne besondere Funktion angesehen. Daher stammt der ihm verliehene Name, der erst durch *Sömmering* in die bezeichnendere Benennung „Bauchspeicheldrüse" umgeändert wurde. Der Hauptausführungsgang derselben wurde von *Wirsung* (1642) aufgefunden und nach ihm benannt. *Santorini* wies das ständige Vorkommen eines zweiten, meist kleineren Nebenausführungsganges nach.

Der Entdeckung des Ausführungsganges folgt erst viel später die Erforschung des von der Drüse abgesonderten Saftes nach. *Claude Bernard* gab (1856) nach Vorarbeiten von *Magendie, Tiedemann, Gmelin* u. a. eine grundlegende, zusammenfassende Arbeit über die Physiologie des Pankreas und über die Rolle des von ihm abgesonderten Saftes für die Verdauung, wobei er die Fettspaltung besonders betonte. Durch *Bidder* und *Schmidt, Kühne, Heidenhain* wurde die Erkenntnis der Funktionen des Pankreas weiter ausgebaut. Ferner haben *Pawlow* und seine Schüler durch ihre Untersuchungen über die Arbeit der Verdauungsdrüsen (1898) wichtige Fortschritte gebracht.

War durch diese Arbeiten eine Grundlage für die Kenntnis der äußeren Absonderung der Bauchspeicheldrüse gewonnen, welche die große Bedeutung dieses Saftes für die Ausnutzung der Nahrungsstoffe klarlegte, so zeigten die Arbeiten von *Minkowski* (im Verein mit *v. Mering* 1889 begonnen), daß dem Organe außerdem noch eine wichtige innere Sekretion zukomme, welche den Verbrauch des Zuckers im Körper regelt.

Sehr viel langsamer entwickelten sich die Kenntnisse über die Erkrankungen des Pankreas beim Menschen. Über die Pathologie der Drüse teilte *Morgagni* einzelne Befunde mit. Genauer erforscht wurde sie durch *Rokitanski, Virchow, Klebs.*

Die Erkennung der Erkrankungen am Lebenden blieb lange Zeit sehr unsicher. *Claessen* (1842) gab eine klare Zusammenstellung des bis dahin Bekannten; kommt aber zu dem Schluß, daß es schwierig, ja unmöglich sei, über die Funktionsstörungen des Organes etwas Gewisses zu erfahren; es gäbe kein einziges pathognomonisches Zeichen. Auch *Friedreich* kam (1878) darin nicht wesentlich weiter. Erst die letzten Jahrzehnte haben Fortschritte in der Diagnose gebracht durch den Nachweis der specifischen Fermente in Blut, Harn, Faeces. Es folgten dann die Werke von *Truhart, Oser, Opie, Robson-Moynihan, Heiberg, Gross* und *Guleke.*

Die chirurgische Behandlung setzte erst ein mit der neueren Wundbehandlung. Auf der 12. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (1883) berichtete *Gussenbauer* über die Operation einer Pankreascyste, nachdem vor ihm schon von *v. Rokitansky, Lücke, Thiersch, Kulenkampff* ähnliche Eingriffe unter irriger Diagnose gemacht waren. *Rosenbach* hatte 1882 einen unter unsicherer Diagnose operierten Fall von parapankreatischem Absceß infolge von Nekrose der Drüse beschrieben. 1894 lenkte *Körte* die Aufmerksamkeit auf die planmäßige Operation der Pankreaseiterung und -nekrose.

N. Senn (Chicago) schrieb (1886 und 1888) über die Chirurgie des Pankreas, gestützt auf Versuche und eigene Beobachtungen. Seitdem ist die Literatur über den Gegenstand sehr stark angewachsen. Eine vortreffliche Zusammenstellung über die chirurgische Behandlung der Entzündungen des Pankreas hat *Schmieden* bei der 51. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie gebracht (1927).

Literatur: (Allgemeines.)

Claessen, Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Dumont-Schauberg, Köln **1842** (ausführliche Angabe der älteren Literatur). — *Claude Bernard,* Mémoire sur le Pancréas. Paris **1856**. — *Friedreich,* Krankheiten des Pankreas. H. v. Ziemssens Handbuch. VIII, 2. F. C. W.

Vogel, Leipzig 1878. — *Gross* u. *Guleke,* Die Erkrankungen des Pankreas. J. Springer 1924. — *Gussenbauer,* Verh. d. D. Ges. f. Chir. 1883, II, 94. — *Heiberg,* Krankheiten des Pankreas. J. F. Bergmann 1914. — *Körte W.,* Chirurgie des Pankreas. D. Chir. XLV. F. Enke, Stuttgart 1898 und Handbuch der praktischen Chirurgie. III. 6. Aufl. Enke, Stuttgart 1928; Verh. d. D. Ges. f. Chir. 1894, II, 365. — *Leichtenstern,* Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Penzoldt-Stintzing. IV, Abt. 6b. — *Mayo, Robson* and *Moynihan,* Diseases of the Pancreas. Saunders & Co., London 1902. — *Minkowski,* Exstirpation des Pankreas. C. F. W. Vogel, Leipzig 1893. — *Opie,* Disease of the Pancreas. Lippincott & Co., Philadelphia-London. — *Oser,* Erkrankungen des Pankreas. A. Hölder, Wien 1898. — *Pawlow* (Petersburg), Arbeit der Verdauungsdrüsen. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1878. — *Riese H.,* Chirurgie des Pankreas. In Kirschner-Nordmann. Urban & Schwarzenberg 1926. — *Rosenbach* (Göttingen), Verh. d. D. Ges. f. Chir. 1882, T. I, 135. — *Schmieden* u. *Sebening,* 51. Tagung der D. Ges. f. Chir. 1927; Langenbecks A. f. kl. Chir. CXLVIII. — *Senn N.,* Samml. kl. Vortr. Nr. 313/14. Breitkopf & Haertel, Leipzig 1888. — *Truhart,* Pankreaspathologie. J. F. Bergmann 1902.

II. Zur Anatomie des Pankreas.

Die Anatomie des Pankreas kann hier nur in den Hauptzügen wiedergegeben werden, unter Hinweis auf die Werke von *Corning, Joessel, Henle-Merkel* u. a.

Die Drüse liegt im Oberbauche an der Hinterwand der Bauchhöhle, an der sie durch Bindegewebe festgeheftet ist. Der Kopfteil ist in die hufeisenförmige Krümmung des Duodenums eingefügt, und ist mit letzterem innig verbunden. Der Körper der Drüse liegt vor dem 1. und 2. Lendenwirbel und setzt sich nach links hin in den Schwanzteil fort, der an die Milz grenzt. Das Drüsengewebe ist von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen, die vordere Fläche ist von dem Bauchfellblatt überzogen, welches die hintere (dorsale) Wand der Bursa omentalis bildet. Nach links hin tritt der Schwanz des Pankreas in nahe Verbindung mit dem Gefäßstiele der Milz, deren Blutgefäße am oberen Rande des Pankreas verlaufen und mehrfache Zweige an dieses abgeben. Die den Drüsenkopf ernährenden Blutgefäße entstammen aus der Arteria pankreaticoduodenalis superior, die aus der Arteria hepatica communis hervorgeht, und ferner aus der Arteria pankreaticoduodenalis inferior, einem Aste der Arteria mesenterica superior. Beide Gefäße versorgen die Darmwand sowohl wie das Drüsengewebe.

Vor der Bauchspeicheldrüse liegen der Magen und das Colon transversum, getrennt durch den Netzbeutel (Bursa omentalis). Hinter der Drüse verlaufen die großen Bauchblutgefäße. Arteria aorta und deren großer Ast, die Arteria mesenterica superior, welche um das Pankreas von hinten herum mit den entsprechenden Darmvenen zur Wurzel des Mesenteriums zieht. Der Stamm der Vena portae sowie die Vena cava inferior grenzen an die Rückseite des Drüsenkopfes an.

Die Drüse hat also enge Verbindung mit dem Duodenum einmal durch die Blut- und Lymphbahnen und ferner durch die Ausmündung ihrer Ausführungsgänge in das Diverticulum oder Papilla duodeni. Der Hauptausführungsgang, Ductus Wirsungianus, durchzieht die Länge des Organes vom Schwanzende bis zum Kopf, und durchsetzt die Wand des Darmes in schräger Richtung, um neben dem Ductus choledochus zu münden. Ein

zweiter, für gewöhnlich kleinerer Nebengang, Ductus Santorini, öffnet sich etwas oberhalb des ersteren in das Duodenum. Das Verhältnis der beiden Gänge zueinander ist von *Clairmont* genauer untersucht, der dabei große Verschiedenheiten auffand. In der Regel besteht innerhalb des Drüsenkopfes eine Verbindung zwischen beiden Gängen; die Stärke der Lichtung wechselt. *Schwarz* hat diese Untersuchungen fortgeführt und gefunden, daß bei der Resektion des oberen Duodenalteiles, der obere Nebengang — Ductus Santorini — leicht verletzt werden kann, was sorgfältig beachtet werden muß.

Von großer Bedeutung ist die gemeinsame Einmündung des Pankreasganges und des Gallenganges in das Duodenum. Auch hier kommen wechselnde anatomische Verhältnisse vor. Es können: *a)* beide Ausführungsgänge nebeneinander in dem Diverticulum Vateri münden, mehr oder weniger voneinander getrennt durch eine Falte im Grunde der Ausbuchtung. In anderen Fällen: *b)* öffnen sich beide Gänge nebeneinander auf der Spitze einer Duodenalfalte (Papilla Vateri). Aus der engen Verbindung geht die Möglichkeit hervor, daß sich entzündliche, infektiöse Vorgänge von einem der beiden Organe auf das andere fortpflanzen. So kann in dem Falle *a)* ein in der Duodenalöffnung des Diverticulums eingeklemmter Gallenstein es bewirken, daß Galle in den Pankreasgang übertritt — ein Vorgang, der mehrfach beobachtet ist. Oder es kann ein in dem Endteil des Choledochus stecken gebliebener Gallenstein durch seitlichen Druck den Abfluß des Pankreassaftes verhindern.

Ferner stehen die Lymphgefäße der Gallenwege in enger Verbindung mit denen des Pankreas und des Duodenums (*Bartels, Most, C. Franke*), so daß auch auf diesem Wege eine Überleitung krankhafter Vorgänge erfolgen kann. Diese wird noch dadurch begünstigt, daß der juxtaduodenale Teil des Gallenganges in einer tiefen Furche des Pankreaskopfes verläuft, die durch Bindegewebe oder auch durch das Gewebe der Drüse in einen richtigen Kanal sich verwandeln kann. Eine entzündliche Schwellung des Pankreaskopfes oder Tumorbildung in demselben vermag unter diesen Umständen eine Verschließung des Gallenganges herbeizuführen.

Diese anatomischen Verhältnisse bedingen es, daß die durch Cholelithiasis erregten Entzündungen der Gallenwege eine häufige Ursache für Pankreasentzündungen und -nekrose abgeben.

Die Nerven der Bauchspeicheldrüse entstammen dem sympathischen Nervengeflecht, das im Ganglion coeliacum seinen Mittelpunkt hat. Sie dringen unter Beimischung von Vagusfasern mit den Gefäßen in die Drüse ein, in der außerdem noch eingelagerte Ganglienzellen sich vorfinden. Die großen Nervengeflechte, welche die Schmerzempfindungen an den Organen des Oberbauches vermitteln, sind der dorsalen Fläche des Pankreas nahe benachbart, so daß entzündliche Reize des letzteren auf die ersteren überstrahlen können.

Die Bauchspeicheldrüse entwickelt sich aus einer dorsalen und zwei ventralen Anlagen im Foetus, die miteinander verschmelzen, und je nach dem Grade der Entwicklung charakteristische Formen des Organs, wie Zungen- oder Hammerform, ergeben (*Schwarz*). Versprengte Keimanlagen werden als Nebenpankreas am Magen, Duodenum, Jejunum, Gallenblase vorgefunden (*L. Ritter* u. a.). Es sind im Zusammenhange mit solchen Bildungen Diver-

tikel am Darme gefunden worden, von denen Störungen ausgehen können. Ob dem Nebenpankreas eine geschwulstbildende Bedeutung beigemessen werden kann, ist nicht sicher (*Delhougne*).

Eine seltene fötale Mißbildung ist das Pankreas annullare, das Störungen am Duodenum herbeiführen kann.

Die tiefe Lage des Organes und die Überlagerung durch Magen und Darm bedingen, daß die äußere Betastung des Organes im normalen Zustande nur unsicher möglich ist. Der Pankreaskopf ist mit dem Duodenum so eng verbunden, daß seine Beweglichkeit sehr gering ist. Nur wenn der Zwölffingerdarm unter abnormen Zuständen herabsinkt, ist eine gewisse Beweglichkeit möglich. Etwas beweglicher kann der Schwanz der Drüse werden, besonders bei Wandermilz oder durch Zug voluminöser Cysten des Organes.

Das Gewebe der Drüse zeigt einen acinösen Bau. Zwischen den mit den Ausführungsgängen in Verbindung stehenden und die äußere Absonderung leistenden Drüsenläppchen, sind von *Langerhans* (1869) Häufchen von Zellen aufgefunden, die keinen Zusammenhang mit den Ausführungsgängen erkennen lassen. Diese *Langerhans*schen Inseln werden als die Träger der wichtigen inneren Absonderung angesehen. Das nach außen absondernde Drüsengewebe wird während seiner aktiven Tätigkeit blutreicher, die im Ruhezustande grauweiße Drüse zeigt infolgedessen im Stadium der Verdauung eine leicht rötliche Färbung, und fühlt sich derber an.

Operative Zugangswege zum Pankreas.

Aus der anatomischen Lagerung des Pankreas ergeben sich die Wege zur Freilegung desselben für operative Eingriffe.

1. Auf dem Boden der Bursa omentalis werden Körper und Schwanz der Drüse zugänglich gemacht nach Durchtrennung des Ligamentum gastrocolicum, entweder stumpf vorgehend an gefäßloser Stelle oder mittels scharfer Trennung zwischen doppelseitiger Unterbindung der Gefäße. Man erreicht dadurch eine breite Übersicht über die genannten Drüsenteile und kann nach Einritzung des deckenden Bauchfellblattes diese freilegen. Dieser Zugangsweg ist der am häufigsten benutzte.

Von *Stein* (Münnich) ist bei entzündlichen Erkrankungen der Drüse vorgeschlagen worden, das obere dünne Blatt des großen Netzes dicht am Ansatz an das Querkolon einzuritzen und dann unter stumpfem Abschieben desselben gegen das Pankreas vorzudringen, ohne daß die Bursa omentalis eröffnet wird. Leichenversuche zeigten mir, daß das Vorgehen möglich ist, doch kann das zarte Bauchfellblatt dabei leicht einreißen. Die Freilegung mit Durchtrennung des Ligamentum gastrocolicum gibt eine bessere Übersicht und erscheint mir daher vorzuziehen — zumal da bei Pankreasentzündung die Höhlung des Netzbeutels meist in Mitleidenschaft gezogen ist.

2. Bei Tiefstand des Magens liegt am oberen Rande der kleinen Magenkrümmung der obere Rand des Pankreas hinter dem dünnen Blatte des kleinen Netzes (Ligamentum gastrohepaticum) frei. Dieser Zugang hängt ab von der Lage des Magens.

3. Der Drüsenkopf kann in dem Bogen des Duodenums entweder von vornher oder auch durch Mobilisierung und Verschiebung des Darmes medianwärts von der dorsalen Seite aus freigelegt werden. Dieser Zugang wird besonders bei Gallenwegsoperationen benutzt. Sorgfältige Schonung der Gefäße zwischen Duodenum und Pankreas sowie der hinter dem letzteren gelegenen großen Venen ist zu beachten.

4. Indem man das Colon transversum mit dem Netz nach oben schlägt, kann das Pankreas nach Durchtrennung das Mesocolon transversum erreichen. Auch hierbei ist eine Berücksichtigung der großen Gefäße erforderlich, die sich um den unteren Rand der Drüse herumschlagend, im Mesocolon zum Darme hinziehen. Darauf hat *Krönlein* besonders hingewiesen.

5. Von der Seite her kann man von einem lumbalen Schrägschnitt aus, retroperitoneal vordringend, an der Niere vorbeigehend, auf der rechten Seite, allerdings in großer Tiefe, den Kopf des Pankreas an der dorsalen Fläche erreichen. Ebenso kann von der linken Seite her der Pankreasschwanz angegangen werden. Dieser Weg ist bei Tumoren, die von diesem ausgingen, einige Male eingeschlagen worden. Für die Eröffnung retroperitonealer Eitersenkungen infolge von Pankreasnekrose ist der lumbale Weg der gegebene.

Die Verletzung des Drüsengewebes kann zu Blutungen und ferner zum Austritt von Drüsensaft führen, der auf das Bauchfell eine stark reizende Wirkung ausübt. Sorgfältige Blutstillung, Deckung der Wundfläche durch Vernähung, Netzauflagerung und endlich Gazeauflegung mit Drainage ist zum Schutze der Bauchhöhle geboten, ganz besonders bei Eingriffen wegen Entzündungen, aber auch bei Tumorexstirpationen.

Literatur: (Siehe die allgemeinen Werke Nr. I.)

v. Büngner, Bruns' B. z. Chir. XXXIX, 131. — *Clairmont,* D. Zt. f. Chir. CLIX, 251. — *Delhougne,* Langenbecks A. f. kl. Chir. CXXIX, 116. — *Franke C.,* Lymphgefäße. D. Zt. Chir. CXI, 539. — *Fuchs,* Langenbecks A. f. kl. Chir. CXXXIX, 124. — *Krönlein,* Bruns' B. z. Chir. XIV, 663. — *Ritter L.,* Bruns' B. z. Chir. CXXIV, 157 (Nebenpankreas). — *Schirmer,* Inaug.-Diss. Basel 1893. — *Schwarz,* D. Zt. f. Chir. CXCVIII, 358.

III. Zur Physiologie der Bauchspeicheldrüse.

Der in den Darm entleerte Pankreassaft ist eine alkalische, leicht fadenziehende Flüssigkeit. Die Menge der Absonderung wurde bei einer von mir operierten Patientin auf 700—1000 cm^3 bestimmt (*Glaessner*). Der Saft enthält drei Fermente, die durch *Claude Bernard, Corvisart, Pawlow* u. a. genauer untersucht wurden: 1. ein eiweißverdauendes, tryptisches, 2. ein diastatisches, amylolytisches, 3. ein fettspaltendes, lipolytisches, 4. ein Labferment. Alle diese sind in der Drüse als Profermente enthalten und werden durch die im Duodenum gebildete Enterokinase sowie (nach *Ohno*) durch die aus dem Darm stammenden Lymphocyten aktiviert, um wirksam zu werden. Daraus erklärt sich, daß die Drüsenzellen im gesunden Zustande dadurch nicht angegriffen werden. Das in die Bauchhöhle durch Verletzungen oder Entzündungen eindringende Pankreassekret übt eine stark reizende Einwirkung auf die Serosa aus. Der darauf eintretende seröse Erguß ist zunächst steril, wird aber leicht durch Bakterien infiziert.

Die wichtigste Anregung zur Absonderung des Pankreassaftes gibt der durch den Pylorus ins Duodenum eintretende saure Speisebrei. Salzsäure verstärkt, Alkalien vermindern die Absonderung. *Cohnheim* und *Klee* stellten (bei Hunden) fest, daß Brotfütterung reichliche Absonderung bewirkte; geringere Wirkung hatte Mehl-, die geringste Hafermehlfütterung.

Harms fand bei Versuchen über den Druck der Absonderung des Pankreas im Vergleiche zu dem der Galle, daß im Hungerzustande im Gallensystem ein höherer Druck herrsche als im Pankreasgange, daß aber nach der Nahrungsaufnahme der Druck im letzteren schnell steige und den im Gallengange dann erheblich übertreffe.

Abelmann untersuchte auf Veranlassung von *Minkowski* die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirpation (bei Hunden). Dabei ergab sich, daß die Aufsaugung der Eiweißstoffe vermindert war. Emulgierte Fette, wie Milch, wurden zum Teil aufgesaugt, reine Fette dagegen nicht. Es findet im Darm eine Fettspaltung, vermutlich unter dem Einfluß der Bakterien, statt. Amylaceen kommen bei pankreaslosen Hunden zum größten Teile zur Resorption.

Über die Einwirkung des Pankreassekretes bei Krankheiten der Drüse gibt *Groß* eine ausführliche Übersicht, aus der hervorgeht, daß die Ansichten darüber starke Verschiedenheiten aufweisen.

Die Kenntnis der wichtigen inneren Sekretion des Pankreas rührt von *Minkowskis* Versuchen über die Pankreasexstirpation her. Er wies nach, daß nach völliger Entfernung des Pankreas bei Hunden schwerer Diabetes entsteht, der zum Tode führt. Als die Bildungsstätte der Hormone, welche die Umwandlung der Amylaceen in Zucker und dessen Aufsaugung regeln, sind die als *Langerhans*sche Inseln bezeichneten, interacinösen Zellhaufen anzusehen. Der Ausfall dieser Einwirkung tritt aber nur bei völliger Exstirpation der Drüse ein. Kleine zurückgelassene Reste derselben oder Überpflanzungen von Pankreasstücken, können die Regelung des Zuckerverbrauches weiter unterhalten.

IV. Allgemeine Symptome und Diagnose der Pankreaserkrankungen.

Aus dem Vorhergesagten geht hervor, daß die Funktionen der Bauchspeicheldrüse sehr vielseitige und sehr wichtige sind, daß die Drüse eine bedeutende Rolle bei der Verarbeitung und Ausnutzung der Nahrungsstoffe spielt. Aus der nahen Verbindung derselben mit den anderen wichtigen Organen für die Verdauung, Magen-Duodenum, Gallensystem ist zu schließen, daß die Erkrankungen der Drüse häufiger vorkommen müssen, als lange Zeit angenommen worden ist. Trotzdem ist die Erkennung der Pankreaserkrankungen mit großen Schwierigkeiten verbunden, weil sichere Zeichen derselben, die für das Pankreas allein eigentümlich wären, lange Zeit hindurch fehlten. Erst in den letzten Jahrzehnten ist darin ein Fortschritt zu verzeichnen, der erhoffen läßt, daß man zu einer weiteren Förderung der Diagnose kommen wird. Die genauere Beschäftigung der Chirurgen sowohl wie der inneren Mediziner mit diesem Gegenstande, hat zu der Erkenntnis geführt, daß die Erkrankungen dieses Organes nicht so selten sind, als man früher angenommen hat. Die Schwierigkeiten liegen

einmal in der versteckten Lage der Drüse, welche die äußere Betastung nur in Ausnahmefällen zuläßt, sodann darin, daß die Gewinnung ihrer Absonderung ohne fremde Beimengungen nicht leicht erfolgen kann. In dem letzteren Punkte hat die von *Einhorn* angegebene Duodenalsondierung einen Fortschritt gebracht, aber es haftet dem Verfahren doch der Nachteil an, daß man dadurch den Pankreassaft nicht rein erhält, sondern gemischt mit Galle und Darmsaft. Nur durch äußere Pankreasfisteln, die nach chirurgischen Eingriffen gelegentlich auftreten, kann man die Absonderung rein erhalten. Aber es kann sich dabei um krankhaft veränderte Drüsen handeln, und man weiß nicht ganz bestimmt, ob die ganze Absonderung durch die Fistel abläuft oder ob noch ein Teil durch den Nebengang in den Darm einfließt.

Ferner können die drei dem Pankreas entstammenden Fermente durch andere Verdauungssäfte vertreten oder ersetzt werden: das Eiweißverdauungsferment durch den Magensaft; das Fettferment durch Galle und gewisse Darmbakterien; das diastatische Ferment durch die Absonderung der Mundspeicheldrüse — so daß selbst bei Erkrankung des ganzen Organes oder bei völligem Verschluß des Ausführungsganges die Ausnutzung der Nahrungsmittel nicht gestört zu sein braucht. Endlich ist die Tatsache wichtig, daß bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse ein Teil des Drüsenparenchyms erhalten bleiben und die Absonderung weiter unterhalten kann.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß die diagnostischen Untersuchungen, die sich auf den Nachweis einer unvollkommenen Ausnutzung der Nahrungsstoffe im Kot stützen, nur unsichere Ergebnisse haben können.

Ad. Schmidt untersuchte die in den Faeces vorhandenen Muskelfaserreste auf den Grad der Verdauung und legte später besonderen Wert auf die von ihm angegebene „Kernprobe“. *Sahli* gab in gehärteten Kapseln, die erst durch Trypsin im Duodenum aufgelöst werden, Stoffe ein, deren dann erfolgte Aufsaugung im Harn nachgewiesen werden können (Salol, Jodpräparate). *Winternitz* verwandte in ähnlicher Weise Monojod-Behinsäure-Äthylester, welches im Duodenum durch normalen Pankreassaft zerlegt wird, so daß nach einigen Stunden Jod im Speichel oder Urin nachgewiesen werden kann. Bei *Heiberg* und bei *Gross* findet sich eine genaue Zusammenstellung der auf diesen Grundsätzen beruhenden Untersuchungen über die Pankreasfunktion.

Auf die ungenügende Fettverdauung infolge von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse hat *Cl. Bernard* hingewiesen. Fettstühle, Fettdiarrhöe wird vielfach als ein diagnostisch wichtiges Symptom bezeichnet. Es ist aber als unsicher erkannt (*Friedr. Müller*) und kommt nur selten vor; ich habe es in ausgeprägter, mit bloßem Auge erkennbarer Form nicht gesehen.

Minkowskis Versuche hatten die wichtige Tatsache erwiesen, daß völlige Entfernung des Pankreas zu schwerem Diabetes führe. Daraus wurde dann von vielen Seiten geschlossen, daß der Nachweis von Zucker im Urin auf Erkrankung des Organes hinweise. Dabei ist aber zu betonen, daß nur der völlige Ausfall der ganzen Drüse Diabetes verursacht, daß schon kleine zurückgebliebene Stücke genügen, um die Zuckerausscheidung zu verhindern. Ein völliges Zugrundegehen der ganzen Drüse ist aber sehr selten, bei weitaus den meisten Fällen bleiben Reste von Drüsengewebe erhalten. Und gerade die Zellgruppen

der *Langerhans*schen Inseln, welche die innere Sekretion vermitteln, haben eine besondere Widerstandskraft erwiesen. So kann das Auftreten von Zucker im Urin keineswegs als ein bedeutungsvolles Zeichen für Pankreaserkrankungen angesehen werden. Es fehlt oft bei akuten, wie bei nichtentzündlichen Erkrankungen, und kann, wo es auftritt, nur in Verbindung mit anderen klinischen Erscheinungen einen Hinweis auf das Pankreas bedeuten. Von *Heiberg* ist diese Frage besonders eingehend behandelt.

Die bisher erwähnten diagnostischen Anzeichen sind sämtlich unsicher. Die von *Cammidge* angegebene Reaktion im Urin, ist völlig verlassen. Dagegen hat die durch *Wohlgemuth* eingeführte Untersuchung auf Vermehrung des diastatischen Fermentes im Blutserum und im Urin einen wichtigen Fortschritt in der Pankreasdiagnose angebahnt. Nach Unterbindung des Ausführungsganges oder nach Verstopfung durch Stein, ferner bei Entzündungen des Organes, seltener bei Geschwülsten, kommt es zum vermehrten Übertritt von diastatischem Ferment in das Blut und in den Harn, die durch Rückstauung des Drüsensekretes entsteht (*Wynhausen, Hirschberg, Noguchi* u. a.). Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß man eine Reihe von Reagensgläsern mit absteigenden Mengen der zu prüfenden, fermenthaltigen Flüssigkeit beschickt, jedem Gläschen die gleiche Menge 1%iger Stärkelösung zusetzt, auf Körpertemperatur erwärmt, und dann durch Zusatz von $^1/_{50}$ Normaljodlösung feststellt, bis zu welcher Verdünnung das Amylum völlig umgewandelt ist oder wo noch unveränderte Stärke sich findet. Daraus ist dann der Gehalt an Diastase zu berechnen (Beschreibung der Technik bei *Wohlgemuth, Noguchi, Unger*). Die Probe ist schnell auszuführen ($^1/_2$—$^3/_4$ Stunde) und wird von *Unger* für die Fälle von akuter Pankreatitis gerühmt, wo eine Frühdiagnose von Wichtigkeit ist. *Schmieden* berichtet allerdings über 20% Versager aus einer größeren Zusammenstellung von verschiedenen Autoren.

Rona hat 1922 gezeigt, daß die vom Pankreas herstammenden Lipasefermente sich gegen Atoxyl resistent verhalten. Wenn sich Lipasen der Art im Blutserum nachweisen lassen durch Behandlung des Serums mit Tributyrin, so ist daraus der Schluß auf Erkrankung des Pankreas zu ziehen. *Simon* sowie *Lasch* haben diese Methode angewendet. Der letztere gibt an, daß bei negativem Ausfall der Probe eine Pankreasaffektion mit Sicherheit ausgeschlossen werden könne. Der positive Ausfall ist nicht ohneweiters sicher beweisend für das Bestehen einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse. Die Ausführung der Probe dauert einige Stunden und ist etwas umständlicher als die Diastaseprüfung. *Bernhard* hat auf die Veränderung des Blutzuckerspiegels bei Pankreaserkrankungen hingewiesen, der bei der Zuckerbelastungsprobe einen anderen Ablauf zeigt als bei Gesunden. Er hält dies für ein sicheres Frühsymptom bei Pankreatitis acuta. *Calzavara* sah bei Tieren mit experimenteller Pankreasnekrose eine schnell auftretende Hyperglykämie.

Die auf Fermententgleisung beruhenden Untersuchungsmethoden haben einen Wert besonders für die Fälle akuter Entzündung und Verletzung des Pankreas, wo bei zweifelhaften klinischen Anzeichen ein baldiger Eingriff in Frage kommt. Da können diese Fermentprüfungen die Diagnose stützen. Weniger sicher sind sie bei chronischen Krankheitszuständen und Tumoren.

Die klinischen Zeichen einer Pankreaserkrankung sind bei den verschiedenen Formen ungleich, wie bei der Beschreibung der einzelnen Arten anzugeben sein wird. Für die Entzündungen ist der Schmerz ein nur selten vermißtes, aber doch nicht geradezu pathognomonisches Zeichen. Denn es liegen im Oberbauche, der Bauchspeicheldrüse eng angeschlossen, mehrere Organe, welche in Erkrankungsfällen Schmerzen erregen. Die Unterscheidung, von welchem dieser der Schmerz ausgeht, ob vom Pankreas oder von den Gallenwegen, Magen-Duodenum, Querkolon ist oft schwer zu treffen. Dazu liegen hinter dem Pankreas die großen Nervengeflechte, welche die Schmerzempfindungen in der Oberbauchgegend durch das Ganglion coeliacum und die Nervi splanchnici zu dem Centralorgan fortleiten. Entzündliche Reize können vom Pankreas wie von anderen Nachbarorganen auf diese Nervengeflechte sich fortsetzen.

Die Stärke der Schmerzempfindung ist bei akuten Entzündungen oft eine sehr heftige, vernichtende, bis zur Ohnmacht führende. Das kommt aber auch bei anderen Organerkrankungen dieser Gegend vor, so bei Geschwürsdurchbruch am Magen, Duodenum, Gallenblase. Ferner treten bei subakuten oder chronischen Pankreasentzündungen auch kolikartige, den Gallensteinkoliken sehr ähnliche Schmerzempfindungen auf. *Katsch* sieht den linksseitigen, nach der linken Schulter ausstrahlenden Schmerz für ein dem Pankreas eigentümliches Symptom an. Durch die schon von *Cl. Bernard* angegebene Ätherinjektion in das Duodenum, wird ein starker Reiz ausgeübt auf die Absonderung der Drüse. *Katsch* sah nach Ätherinjektion durch die Duodenalsonde diese Schmerzart auftreten und hält das für einen wichtigen diagnostischen Hinweis darauf, daß der Schmerz vom Pankreas ausging.

Beim Carcinom des Pankreas treten bisweilen sehr heftige in das Kreuz ausstrahlende Schmerzen auf, in anderen Fällen fehlen sie oder es wird nur ein dumpfer Druck in jener Gegend empfunden.

Im ganzen ist der Schmerz nur dann mit einiger Sicherheit auf das Pankreas zu beziehen, wenn die genaue Untersuchung der Nachbarorgane keine Abnormitäten erkennen läßt.

Die Schwierigkeiten der Betastung des Organes sind schon hervorgehoben. Die entzündlich geschwollene Drüse kann in manchen Fällen als eine tiefliegende, oberhalb des Nabels quer von rechts nach links verlaufende Resistenz gefühlt werden. Fettreiche Bauchdecken sowie reflektorische Muskelspannung können die Betastung hindern. Wenn sie positiv ausfällt, so ist sie, im Verein mit den sonstigen Erscheinungen, ein wichtiger Hinweis auf die Erkrankung der Bauchspeicheldrüse. Jedoch ist stets daran zu denken, daß die gefühlte Anschwellung auch von anderen Organen des Oberbauches ausgehen kann. Das gleiche gilt von den festen oder cystischen Neubildungen des Pankreas.

Für diese letzteren ist die Feststellung der Lage zu den Nachbarorganen, insbesondere zu Magen und Darm, von Wichtigkeit. Sie kann erforscht werden durch die Aufblähung der letzteren mit Luft (s. Kapitel Cysten). Ferner kann die Röntgendurchleuchtung wichtige Aufklärung bringen. Die Drüse selbst ist der Darstellung durch Kontrastmittel bis jetzt nicht zugängig, aber die Lage von Magen und Darm ist nach Füllung mit schattengebenden Mitteln zu erkennen.

Auch das Pneumoperitoneum mit folgender Endoskopie der Bauchhöhle oder Röntgendurchleuchtung ist zur Klärung der Diagnose herangezogen worden (*Enderlen*).

Die Probelaparotomie nur behufs der Diagnose vorzunehmen, muß verworfen werden. Dieselbe ist nur dann gerechtfertigt, wenn sie in Fällen mit nicht ganz sicherer Diagnose, wie schwere fortschreitende Entzündung im Oberbauch oder bei Tumoren mit lebensbedrohenden Störungen, unternommen wird in der Hoffnung, eine Heilwirkung damit zu verbinden.

Ikterus kommt bei Anschwellung des Pankreaskopfes durch Entzündung oder Neubildung zu stande, indem der Gallengang zusammengedrückt wird. Es entsteht dadurch Gallenstauung mit völligem Abschluß der Galle vom Darm, Acholie der Faeces. Ob das Hindernis vom Pankreas ausgeht oder von anderen Hindernissen im Gallengange wie Tumor oder Stein, das ist vor der Operation nicht immer mit Sicherheit zu erkennen. Bei Steinikterus ist in der Mehrzahl, etwa in $^3/_4$ der Fälle, die Gallenblase klein, zusammengezogen, bei Gallenstauung durch Tumor dagegen ist die Gallenblase ausgedehnt als cystischer Tumor am Rippenrande zu fühlen. Ausnahmen kommen jedoch in beiden Richtungen vor.

Ganz sichere klinische Anzeichen, die das Vorhandensein einer Pankreaserkrankung beweisen, haben wir bis jetzt nicht. Der Nachweis von specifischen Pankreasfermenten im Blutserum oder Urin sowie die Änderung des Ablaufes des Blutzuckerspiegels, haben sich bei den entzündlichen Erkrankungen der Drüse als ein wertvolles diagnostisches Merkmal erwiesen, wenn auch Versager dabei vorkommen — nach *Schmieden* in etwa 20%.

Literatur:

(Siehe die bei I. angeführten allgemeinen Werke, besonders *Heiberg, Oser, Gross* und *Guleke, Schmieden, C. Bernard, Pawlow* l. c.)

Bernhard (Rost), D. Zt. f. Chir. CXCVIII, 351. — *Calzavara,* Zbl. f. Chir. **1926**, S. 1405, Orig. — *Einhorn,* Berl. kl. Woch. **1910**, Nr. 12. — *Katsch,* Kl. Woch. **1925**, 7; D. Chirurgenkongr. **1925**, I, 116; D. med. Woch. **1925**; Kl. Woch. **1922**, 112. — *Lasch,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1928**, CL. — *Simon H.,* Erg. d. inn. Med. XXXII, 83 (Literaturzusammenstellung). — *Unger* u. *Heuss,* Zbl. f. Chir. **1926**, 4, Orig. — *Wohlgemuth,* Berl. kl. Woch. **1907**, 2; **1908**, 8; **1910**, 49; **1912**, 23.

V. Die akuten Entzündungen des Pankreas.

Unter den Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse haben besonders die akuten Entzündungen eine große Bedeutung erlangt und sind in den letzten Jahrzehnten eifrig untersucht worden. Sie sind dadurch ausgezeichnet, daß sie häufig zur Nekrose einzelner Teile oder des ganzen Organes führen, so daß von vielen Autoren die akute Pankreatitis als Pankreasnekrose bezeichnet wird. Da die Nekrose zwar sehr häufig, jedoch nicht ausnahmslos, als Folge der Entzündung auftritt, erscheint mir der Name „akute Pankreatitis“ die umfassendere Bezeichnung zu sein. Entzündung, Blutaustritt und Nekrose wirken zusammen; je nach dem Vorwiegen eines der drei Hauptfaktoren wechselt das Bild vom sulzigen Ödem des Drüsengewebes und der Kapsel, bis zur hämorrhagischen und nekroti-

sierenden Form. Alle diese können ineinander übergehen oder nebeneinander bestehen. Als Folgeerscheinung ist damit in der Regel verbunden die herdweise Fettgewebsnekrose, auf die *Balzer* (1882) die Aufmerksamkeit lenkte (s. weiter unten). Das Leiden galt lange Zeit für sehr selten, die älteren Fälle wurden meist erst bei der Sektion entdeckt (s. bei *Claessen* l. c., *Körte, Fitz*). *Klebs* hat (1876) eine gute Beschreibung der Pathologie des Pankreas gegeben, in der er bereits die korrodierende Wirkung des Drüsensekretes als wesentlich hervorhebt. Eine in den Hauptpunkten noch heute gültige Darstellung rührt von *Fitz* (Boston 1886) her, der die Pankreatitis in die hämorrhagische, nekrotisierende, eitrige Form einteilte und auch die Verbindung mit der Fettgewebsnekrose, den Ausgang von Gallensteinleiden, betonte. Das Interesse der Chirurgen wurde auf diese Krankheit gelenkt durch *Körte* (1894), der planmäßige operative Behandlung derselben einleitete.

Während sie in den Neunzigerjahren des vorigen Jahrhunderts noch als eine große Seltenheit galt — *Czerny* sagte 1896, daß er sie nie gesehen habe —, nahmen die Beobachtungen dann stets zu. In der Zeit des Weltkrieges soll die Häufigkeit (nach *Wilms*) abgenommen haben, in der Nachkriegszeit trat die Krankheit wieder häufiger hervor, und ist zurzeit wohl diejenige Pankreaserkrankung, welche am häufigsten chirurgisches Eingreifen erfordert hat. Es ist schwer zu entscheiden, worauf das beruht. Man könnte daran denken, daß die mangelhafte Volksernährung während der feindlichen Hungerblockade sich nachträglich darin auswirkt. Anderseits sehen wir auch bei anderen Krankheiten, daß sie mehr Beachtung gefunden haben, nachdem die Aufmerksamkeit darauf gelenkt worden war. Ferner hat wohl die Tatsache, daß man in den letzten Jahrzehnten der operativen Behandlung der Entzündungen im Bauchraum größere Aufmerksamkeit zugewendet hat, dazugeführt, die Pankreatitis häufiger zu erkennen und in Angriff zu nehmen.

Schmieden konnte (1927) durch eine Umfrage bei 104 Krankenhäusern und Kliniken 1510 Fälle zusammenbringen, die im Verlaufe der letzten 8 Jahre beobachtet worden waren, und gab, gestützt auf seine eigenen Erfahrungen und auf die der Sammelstatistik entnommenen, eine ausgezeichnete Darstellung der Krankheit. Aus dem großen Material konnten wichtige Schlüsse gezogen werden. Gleichzeitig wurde die Erkenntnis des Leidens durch zahlreiche Untersuchungen befördert, besonders durch den Nachweis der Fermententgleisung im Blut und Urin.

Tierversuche wurden vielfach zur Erforschung der Entstehung der Krankheit und ihres Verlaufes angestellt. Durch Einführen von irritierenden Stoffen in die Drüse, wie chemische Reizmittel, Galle, Darmbakterien, unter gleichzeitiger Störung des Sekretabflusses ließ sich die nekrotisierende, wie die hämorrhagische Entzündung bei Tieren herstellen.

Klebs hatte bereits auf die Einwirkung der Drüsenabsonderung hingewiesen. *Chiari* betonte die Selbstverdauung des Pankreas. Es wurde erkannt, daß die Aktivierung der Fermente in der Drüse die zerstörende Wirkung auf das normalerweise widerstandsfähige Gewebe der Drüse auslöst.

G. v. Bergmann und *Guleke* zeigten, daß die schwere Vergiftung des Körpers auf der Resorption der Zersetzungsstoffe beruhe, welche sich beim

Einwirken aktivierten Drüsensekretes auf die eiweißhaltigen Gewebe bildet. Die Aktivierung kann erfolgen durch Eindringen von Duodenalinhalt (Enterokinase nach *Lattes, Seidel, Polya*) in den Pankreasgang, durch Lymphocyten (*Ohno*), durch Galle (*Opie*), in Verbindung mit Darmbakterien und gleichzeitiger Störung des Abflusses (*Nordmann*). Stauung des Duodenalinhaltes begünstigt das Eindringen aktivierender Stoffe und führt zur Entwicklung der sonst nur in den tieferen Darmabschnitten hausenden Bakterien (Bacterium coli) in dem Duodenum. *Oka* wies in Pankreasextrakten kontrahierende und erweiternde Wirkungen auf die Blutgefäße nach. *Knape* hat am lebenden Gewebe die Einwirkung von Trypsin auf die Blutgefäße beobachtet, sie führte zur Erweiterung derselben mit Verlangsamung des Blutstromes bis zum Stillstand.

Rosenbach hatte schon früher auf die zerstörende Einwirkung des Trypsins auf die Blutgefäße hingewiesen, die zu Blutungen in das Drüsengewebe, teils per Diapedesin, teils durch Arrosion der Gefäßwände, führt.

Auch die Tierversuche lehrten, daß die Entzündung wie die Verletzung der Drüse die charakteristische herdweise Fettgewebsnekrose hervorbringt.

Die Entstehung der Erkrankung beim Menschen geht im wesentlichen von den Nachbarorganen aus. Unter diesen stehen die Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege allen anderen voran. Die gemeinsamen oder doch dicht nebeneinanderliegenden Ausmündungen des Hauptgallenganges und des Hauptpankreasganges läßt unter gewissen (nicht häufigen) Bedingungen den direkten Übertritt von Galle in den letzteren zu. Das kann vorkommen in den Fällen, wo beide Gänge im Grunde des Diverticulum Vateri sich öffnen. Bei dieser Anordnung ist es möglich, daß ein kleiner, die Duodenalmündung des Divertikels verschließender Gallenstein das Überfließen von Galle in den Nachbargang bewirkt. Der alte Anatom *Vater* hat das bereits an Leichen durch Zubinden der Papillenspitze gezeigt. Versuche, die ich anstellen ließ, bestätigten seine Angaben. Auch am Lebenden ist dieser Vorgang beobachtet worden (*Opie, Halsted, v. Haberer, Nordmann, Rosenbach, Körte* u. a.).

Häufiger ist wohl der Übertragungsweg durch die Lymphwege, die den Ductus choledochus umspinnen, und bei dessen Durchtritt durch die Furche oder durch den Kanal im Pankreaskopfe in Verbindung mit den Lymphbahnen des Pankreas treten (*Bartels, Franke, Arnsperger*), so daß Entzündungsvorgänge von dem einen Organsystem auf das andere sich fortsetzen können. *Schmiedens* Umfrage ergab, daß in fast 70% der Fälle von Pankreasentzündung gleichzeitig Gallenwegerkrankungen bestanden und als die Ursache der ersteren anzunehmen sind (Angaben darüber finden sich auch bei *Ebner, Gessner, Körte* u. a.). *Truhard* bestritt den ursächlichen Zusammenhang.

Man sollte annehmen, daß Krankheitsprozesse vom Duodenum aus häufig durch ascendierende Entzündung vom Duodenum aus in den Pankreasgang sich fortsetzten. *Seidels* Versuche erwiesen, daß durch Sekretstauung im Duodenum, ohne Verletzung der Bauchspeicheldrüse deren Entzündung und Nekrose eintreten kann. Das Eindringen infektiösen Darminhaltes in den Ausführungsgang hält *Seidel,* wie auch *Goldmann* für möglich. Es ist ferner in Betracht zu ziehen, daß akute Pankreasentzündung nach groben Diät-

fehlern mehrfach vorgekommen ist. *Dieckhoff* (1894) trat auf Grund von Sektionsbefunden besonders für die ascendierende Entstehung ein.

Die Entstehung der Pankreatitis durch Schädlichkeiten, die auf dem Wege der Blutbahn eingedrungen sind, ist selten beobachtet.

Auch scheint die primäre bakterielle Infektion nach den bisherigen Kenntnissen nicht die Hauptrolle zu spielen, viel wichtiger ist dagegen das Eindringen von Stoffen, welche die Fermente aktivieren. In den hierdurch hervorgerufenen Nekroseherden im Drüsengewebe erfolgt dann sekundär sehr bald eine bakterielle Infektion vom Darm her.

Peptische Geschwüre können vom Magen wie vom Duodenum aus in die Substanz der Drüse eindringen durch allmähliche Einschmelzung der Gewebe. Meist findet man die Geschwürsfläche im Pankreas durch ein derbes, schwieliges Gewebe gegen das tiefer liegende Drüsengewebe abgeschlossen. Es ist aber auch akute nekrotisierende Entzündung darnach beobachtet.

Als weitere Ursachen sind zu nennen Verletzungen des Pankreas durch stumpfe wie durch scharfe Gewalt (s. das Kapitel Verletzungen). Es kann darnach zur Nekrose des Gewebes kommen. Häufig entstehen nach Entzündungen wie nach Verletzungen abgekapselte Hohlräume in der Umgebung, entzündliche oder traumatische Pseudocysten, über welche weiter unten noch zu reden sein wird.

Nach Operationen am Magen-Duodenum, wie an den Gallenwegen ist in letzter Zeit vielfach schwere Pankreatitis beobachtet worden. Sie geht besonders von Verletzungen der Ausführungsgänge aus, wenn bei Ablösung des Duodenums der Nebenausführungsgang, Ductus Santorini, durchtrennt wird (*Haberer, Küttner, Schwarz, Bundschuh* u. a.). Auch bei Operationen am Gallengange wegen Gallensteinen, die in dem juxtaduodenalen Teile liegen, ist die Verletzung des Pankreasgewebes vorgekommen. Die stumpfe Dehnung der duodenalen Mündung des Choledochus kann Einrisse des Drüsengewebes zur Folge haben. *Walzel* (Klinik *Eiselsberg*) hat darauf hingewiesen, daß schon bei der Sondierung der Gänge das Eindringen der Sonde in den Pankreasgang schwere Entzündung herbeiführen kann. Bei der Splenektomie kann der in den Milzstiel sich erstreckende Pankreasschwanz in die Gefahr kommen, mit abgebunden zu werden (*Herczel, Ranzi* u. a.).

Fettleibigkeit begünstigt das Eintreten der Pankreasentzündung, die aber auch bei mageren Personen vorkommt.

Im mittleren Alter wird das Leiden am häufigsten angetroffen, in seltenen Fällen entsteht es auch bei jugendlichen Personen, wovon *Schmieden* Beispiele anführt.

Das Eindringen von Askariden in den Pankreasgang ist in Japan (*Miyake, Izumi*) mehrfach beobachtet als Ursache der Entzündung, aber auch in Deutschland sind derartige Fälle beschrieben (*Schmieden, Gruber*), schon von *Claessen* ist ein solcher angeführt. Auch Pankreassteine oder andere Fremdkörper können das Leiden verursachen.

Chronische Allgemeinerkrankungen, wie Syphilis und Arteriosklerose, werden unter den Ursachen angeführt, aber ein Beweis dafür liegt nicht vor. Metastasen eitriger Prozesse sind im Pankreas einige Male gefunden worden.

Pathologie.

Die akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse bietet ein sehr wechselndes pathologisches Bild je nach dem Grade der Erkrankung. Im Beginne derselben finden wir ein glasiges Ödem der Kapsel (*Zoepffel*) und des deckenden Bauchfellblattes, welches leicht gerötet ist. Das darunterliegende Drüsengewebe fühlt sich derber an und ist blutreicher als normal. Die charakteristischen Fett-

gewebsnekrosen können in dem Frühstadium noch fehlen. Bei dem weiteren Fortschreiten des Prozesses kommt es zu Blutaustritten in das Drüsengewebe und in dessen Umgebung. Die herdweisen Fettgewebsnekrosen zeigen sich als hanfkorn- bis bohnengroße gelbe Flecke im Parenchym im umgebenden Fettgewebe und im Netz, bei schweren Fällen weiter verbreitet im Bauchfett.

Auf dem Durchschnitt des Organs sieht man eine marmorierte Fläche, rote bis schwarzrote Partien wechseln ab mit gelblich verfärbten. Das deckende Serosablatt ist entzündet, mit Fibrinauflagerung bedeckt. In der Bursa omentalis findet sich eine seröse Ausschwitzung, die sich von da auf die Serosa der großen Bauchhöhle fortsetzt. Das Exsudat kann blutige Beimengungen aufweisen und wird im Beginne bakterienfrei gefunden, erst später kommt es bei fortschreitender Nekrose zur bakteriellen Infektion. In seltenen Fällen fehlt der flüssige Erguß in der Bauchhöhle (*Dreesmann*).

Je stärker die hämorrhagische Entzündung unter dem Einfluß der aktivierten Fermente zum Absterben des Drüsengewebes ansteigt, desto mehr treten nekrotische durch Blutaustritte mißfarbig bis schwarz gefärbte Partien hervor und beherrschen das Bild. Es kann die Drüse in ganzer Ausdehnung brandig werden, diese Fälle führen meist schnell zum Tode. Häufiger begrenzt sich die Nekrose, so daß mehr oder weniger große Teile erhalten bleiben.

Die abgestorbenen Drüsenteile werden bei günstigem Verlaufe durch reaktive Entzündung von den gesunden Teilen gelöst und abgestoßen. Das nekrotische Stadium ist stets von Bakterienentwicklung begleitet. Der Eiterungsprozeß dringt zuerst in die Bursa omentalis ein, es kann sich dort eine abgeschlossene Höhle bilden, auf deren Grunde abgestorbene Drüsenteile liegen. In der Umgebung des Pankreas können bei milderen Infektionen abgesackte Flüssigkeitsansammlungen entstehen und die sog. Pseudocysten bilden. Bei schweren mit Nekrose und folgender Eiterung verlaufenden Fällen entstehen umfangreiche, durch Serosaverklebungen gebildete, mit eitrigem oder jauchig zersetztem Inhalt gefüllte Höhlen im Oberbauche. Bisweilen dringt der Eiter zwischen die Blätter des Mesenteriums ein. In seltenen Glücksfällen ist der Eiter in den Darm durchgebrochen und zusammen mit abgestorbenen Drüsenteilen entleert worden (*Trafoier, Schlossberger*). Erfolgt der Durchbruch in die freie Bauchhöhle, so ist schwere, fast stets tödlich ausgehende Peritonitis die Folge. Eine weitere Gefahr droht von seiten der großen Blutgefäße, welche oft wie frei präpariert die Eiterhöhle durchziehen. Die Anätzung der Gefäßwand führt zu schweren Blutungen; in den großen Venen kommt es oft zur Thrombenbildung mit eitrigem Zerfall und folgender Keimverschleppung.

In seltenen Fällen verläuft die Pankreasnekrose trocken ohne Eiterung. Diese Form habe ich einmal gesehen, sie führte nach operativer Freilegung der Drüse unter fortdauernden Frösten zum Tode. Das Drüsengewebe war durchsetzt von thrombosierten Venen ohne Eiterbildung. Leber und Milz erwiesen sich als normal. Die Gallenblase war dem Kranken $2^1/_2$ Jahre vorher wegen ulcerös-eitriger Entzündung entfernt worden. Das alte Operationsgebiet zeigte keinerlei Reste der früheren Entzündung.

Indem die Eiterung in den Raum unter dem Zwerchfell eindringt, entsteht ein subphrenischer Abceß, von dem aus die Pleurahöhle, wie auch der Herzbeutel infiziert werden kann.

Im retroperitonealen Gewebe können gefährliche, fortkriechende Eitersenkungen entstehen. Die vom Drüsenkopf ausgehenden verbreiten sich nach rechts und können bis zur Darmbeingrube hinter dem Colon ascendens hinabreichen. Die vom Schwanz der Drüse ausgehenden dehnen sich nach links hinter dem Colon descendens lumbalwärts aus.

So bietet die Pankreasnekrose, wenn die Kranken nicht dem akuten Anfalle erliegen, noch mannigfache schwere Bedrohungen für das Leben.

Seltener als die hämorrhagisch-nekrotische Form ist die eitrige Pankreatitis, bei der im interacinösen Bindegewebe Abscesse entstehen, ohne daß es zum Absterben größerer Drüsenteile kommt. Das Organ ist in solchen Fällen durchsetzt von kleineren oder größeren Eiterherden. Bei Pankreassteinen oder Fremdkörpern (Wurmeiern) in der Drüse, aber auch nach Cholelithiasis ist diese Form beobachtet, Es tritt dabei die das Gewebe zum Absterben bringende Einwirkung der aktivierten Fermente weniger hervor — warum diese ausbleibt oder nur in geringem Maße sich zeigt, ist vorläufig nicht zu erklären. *Dieckhoff* meint, daß diese Art der Entzündung besonders ascendierend vom Ausführungsgange aus entsteht. Auch *Fitz* führt die eitrige Form an. Wenn der Eiter nach der freien Bauchhöhle oder in das retroperitoneale Gewebe durchbricht, so entstehen dieselben Folgen wie bei der Pankreasnekrose.

Übergänge zwischen den verschiedenen Formen kommen vor, die Trennung ist keine scharfe.

Herdweise Fettgewebsnekrose.

Die akuten Entzündungen der Bauchspeicheldrüse sind fast stets begleitet von der herdweisen Fettgewebsnekrose, auf die *Balser* (1882) zuerst die Aufmerksamkeit richtete. Es entstehen im Gewebe der Drüse, in dem umgebenden Fettgewebe und weiter in den Mesenterialplatten wie im Netz zerstreute Herde von schwefelgelber Farbe, die sich scharf von dem gesunden Gewebe abheben. *Benda* wies darauf hin, daß sie dem Verlaufe der Gefäße folgen und zeigte, daß sie beim Bestreichen mit Lösung von Kupfersulfat eine charakteristische grünliche Färbung annehmen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt den Zerfall des Fettes und Bildung von fettsauren Kalksalzen (*Langerhans*). Die Nachforschung nach Bakterien in den Herden hat keine Ergebnisse geliefert. Diese Erkrankung des Fettgewebes, die bei akuten Entzündungen wie nach Verletzungen des Drüsengewebes vorkommt, wurde anfangs für die Ursache der Pankreasnekrose angesehen. Sie ist aber eine sekundäre Erscheinung und entsteht durch den Übertritt aktivierten Drüsensekretes in die Lymphspalten, welche dem Verlaufe der Gefäße folgen, wie *Magnus* und *Rostock* nachgewiesen haben. Der Fermentaustritt in die Gewebe ruft die zerstreuten Nekroseherde im Fettgewebe hervor. Sie führen nicht zum Gewebszerfall und sind rückbildungsfähig, wenn die Pankreatitis ausheilt. Im ersten Beginne derselben können sie fehlen, im weiteren Verlaufe werden sie selten vermißt und sind ein Anzeichen, welches auf die Pankreatitis oder auf eine Verletzung der Drüse deutlich hinweist. Bei längerem Bestehen des Leidens finden sich die Nekroseherde auf entfernte Strecken des Bauchfettes verbreitet bis in das mediastinale Fettgewebe hinein. Es gibt einige Beobachtungen über das Vorhandensein der Fettgewebsnekrose ohne nachweisliche Erkrankung des Pankreasgewebes (*Fränkel, Arnsperger, Schlegel, Simmons*), ohne daß bisher eine Erklärung dafür gefunden wurde.

Die Fettgewebsnekrose hat bei Operationen unklarer Fälle eine diagnostische Bedeutung, ein Einfluß auf den weiteren Verlauf ist bis jetzt nicht erkannt. Bei Gelegenheit von Relaparotomien geheilter Fälle fand man sie restlos geschwunden.

Das klinische Bild der akuten Pankreatitis.

So charakteristisch der pathologische Befund bei der Entzündung und Nekrose des Pankreas ist, so wenig klar erkennbar ist das klinische Bild, besonders im Beginne des Leidens, wo gerade eine frühzeitige Erkennung besonders wichtig ist im Hinblick auf den einzuschlagenden Weg der Behandlung.

Das Leiden setzt in der Regel stürmisch ein unter den Erscheinungen einer Entzündung im Oberbauche. Von welchem der dort liegenden lebenswichtigen Organe sie ausgeht, ist oft schwierig zu erkennen.

Die Angabe der Kranken, daß vor dem akuten Beginne schon leichtere Anfälle ähnlicher Art vorausgegangen waren, kann einen Fingerzeig geben; ebenso die Feststellung früherer Gallensteinbeschwerden, da die Cholelithiasis häufig, nach *Schmieden* in etwa 70% der Fälle, die veranlassende Ursache der Pankreatitis darstellt.

Der Sitz der meist sehr heftigen Schmerzen ist das Epigastrium in der Mittellinie zwischen Nabel und Schwertfortsatz. Dort pflegt die Muskulatur der Bauchwand gespannt zu sein, während der Unterbauch weich bleibt. Nach links hinziehende Schmerzen weisen nach von *v. Bergmann* und *Katsch* besonders auf das Pankreas als Ausgangsort hin.

Ferner muß gedacht werden an Magen-Duodenum, an Durchbruch peptischer Geschwüre. Bei dem Durchbruch solcher tritt in der Regel eine sehr ausgesprochene Muskelspannung der ganzen Bauchmuskulatur ein. Die Vorgeschichte ist zu erforschen über vorausgegangene Anzeichen von Magenerkrankungen. Die Cholelithiasis kann zu ähnlichen Schmerzattacken führen bei starker Entzündung, bei drohendem oder eingetretenem Durchbruch der Gallenblase. Dabei pflegt eine entzündliche Schwellung rechts am unteren Rippenrande nachweisbar zu sein. Gallenstein- und Pankreaserkrankungen kommen oft gleichzeitig vor.

Das Erbrechen, verbunden mit Darmparese lenkt oft die Diagnose auf einen akuten Darmverschluß hin. Viele Fälle von Pankreatitis sind auf diese Annahme hin operiert worden und die wahre Natur des Leidens wurde dann erst bei dem Eingriff erkannt.

Die Verwechslung mit Appendicitis sollte eigentlich nicht vorkommen, hat aber doch oft genug stattgefunden, weil diese Erkrankung die häufigste Ursache der Bauchfellentzündung darstellt und daher an sie zuerst gedacht wird. Erklärt kann der Irrtum dadurch werden, daß bisweilen die Kranken den Schmerz bei Appendicitis in die Magengrube dicht über dem Nabel verlegen und ferner dadurch, daß gelegentlich der Wurmfortsatz nach oben verlagert gefunden wird.

Zu selteneren Fehldiagnosen können führen Nierensteinkoliken, Verstopfung der Mesenterialgefäße, Tumoren des Colon transversum.

Die Untersuchungen auf ungenügende Ausnutzung der Nahrung sind (wie oben angeführt) unsicher und auch zeitraubend. Die Duodenalsondierung ist bei Schwerkranken eine starke Belästigung und nicht unbedenklich.

Die auf den Nachweis von Fermentabirrung im Blutserum und im Urin gestützte Untersuchung auf Diastase und Lipase, ist als ein Fortschritt zu verzeichnen. Der positive Nachweis von Vermehrung der Diastase kann bei der akuten Pankreatitis in kurzer Zeit einen entscheidenden Hinweis ergeben. Nach der großen Zusammenstellung von *Schmieden* haben 97 Untersuchungen von 21 Untersuchern allerdings noch 20% Versager gehabt. Die Prüfung des Blutzuckergehaltes bei Zuckerbelastung wird von *Bernhard* empfohlen.

Nächstdem ist das Fühlen einer oberhalb der Nabellinie quer von rechts nach links verlaufenden, druckempfindlichen Resistenz von Wert für die Diagnose. Fettleibigkeit und Muskelanspannung kann das Durchfühlen sehr erschweren oder auch aufheben. Es ist dabei zu bedenken, daß die gefühlte Anschwellung auch von den vor dem Pankreas gelegenen Organen (Magen, Netz, Mesenterium, Kolon) ausgehen kann, so daß sie nicht unbedingt für das Pankreas charakteristisch ist.

Fieber und Puls geben keinen sicheren Anhalt zur Erkennung des Leidens. Der schwerleidende Allgemeinzustand deutet auf eine Vergiftung durch Zerfallsstoffe hin, ohne aber der Pankreaserkrankung allein eigentümlich zu sein. Ein Überwiegen der Allgemeinerscheinungen über die örtlichen ist von übler Vorbedeutung für den Verlauf.

Es muß betont werden, daß die klinischen Krankheitszeichen nicht immer dem pathologischen Befunde an der Bauchspeicheldrüse entsprechen, wie das ja auch bei anderen entzündlichen Bauchaffektionen vorkommt (Appendicitis, Cholecystitis). Das ist ein Grund mehr, nach der frühzeitigen Diagnose zu streben.

Bei den angegebenen Schwierigkeiten ist es erklärlich, daß man vielfach nicht über die allgemeine Diagnose „Entzündung im Oberbauch“ hinausgekommen ist. *Schmiedens* Umfrage ergab, daß auf 1510 Fälle in den letzten 8 Jahren nur in 21·8% die richtige, in 17·5% die Vermutungsdiagnose gestellt worden war.

Die Prognose des Leidens ist stets eine sehr ernste. Die ganz schweren Fälle mit ausgeprägten allgemeinen Vergiftungserscheinungen gehen oft in ganz kurzer Zeit zu grunde infolge der Resorption giftiger Zersetzungsprodukte. Die örtlichen Krankheitszustände können wir durch frühzeitiges Eingreifen, Entleerung des Eiters und abgestorbener Gewebsteile, Ableiten der Krankheitsprodukte nach außen bekämpfen, und können in vielen Fällen auch mit Aussicht auf Erfolg dem weiteren Umsichgreifen der Nekrose vorbeugen.

Es ist wohl nicht zu bezweifeln, daß leichtere Formen der Entzündung durch die Kräfte der Natur abheilen können. Dafür spricht die mehrfach bemerkte Tatsache, daß dem schweren Anfall leichtere Vorboten vorausgingen und spontan heilten. Sobald die Entzündung schwerere Grade erreicht hat, die zum Absterben von Drüsenteilen und Eiterung führen, ist eine Heilung bei konservativer Behandlung nicht mehr zu hoffen.

Rückfälle nach Überstehen des Leidens sind beobachtet (*Brentano, Riess*). *Schmieden* führt an, daß in 4·1% der Überlebenden solche aufgetreten sind. Darunter sind wohl auch solche Fälle mit einbegriffen, wo infolge von frühzeitigem Verheilen der Bauchwunde zurückgebliebene kranke Gewebsreste in der Drüse von neuem Entzündung erregten, wo also der Prozeß in der Tiefe noch nicht abgeheilt war.

Die äußere Sekretion stellt sich nach der Heilung in der Regel wieder her; langdauernde Fistelbildung kommt bisweilen vor. Die innere, den Kohlenhydrathaushalt regelnde Sekretion der *Langerhans*schen Inseln kann (nach *Sebening, Bernhard, Brütt* u. a.) noch einige Zeit Abweichungen von der Norm aufweisen, die durch Änderung der Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung sich kundgibt. Eine Nachbehandlung mit kohlenhydratarmer Ernährung und zeitweilige Nachuntersuchung ist deshalb anzuraten.

Das Auftreten von Diabetes nach operativ geheilter Pankreatitis ist selten — *Schmieden* schätzt es auf 3%.

Eine der ersten von mir wegen Pankreasnekrose Operierten (1893) wurde nach Entfernung eines großen Drüsensequesters durch linksseitigen Lumbalschnitt und etwa 7monatigem Krankenlager zuckerfrei entlassen.

Bei einer Wiedervorstellung 13 Monate nach der Heilung wurden 6% Zucker festgestellt. 6 Jahre darnach ging sie an Coma diabeticum im Krankenhause zu grunde. Die Sektion (*Benda*) zeigte, daß Körper und Schwanz der Drüse durch Narbengewebe ersetzt waren, daß aber der Kopfteil erhalten und leicht verdickt war. Es ist durchaus zweifelhaft, ob man diesen, vielfach angeführten Fall als einen Beweis für die Entstehung des Diabetes infolge von Pankreasnekrose ansehen kann.

Chirurgische Behandlung.

Die Indikation zur operativen Behandlung wird durch die Schwere des Krankheitsbildes und die mannigfachen Gefahren gegeben, welche sich daraus entwickeln können. Bei den leichteren Fällen ist ein gewisses Abwarten geboten, da sie spontan ausheilen können. Eine genaue Beobachtung der Kranken ist erforderlich, denn das Übergehen in das schwere Stadium ist möglich. Es muß dabei berücksichtigt werden, daß die klinischen Erscheinungen dem pathologischen Befunde an der Bauchspeicheldrüse nicht immer parallel verlaufen. Schon am 2. Krankheitstage sind schwere Veränderungen an der Drüse gefunden worden (*Kaestner, Körte* u. a.).

Es gehen zwei Reihen von Erscheinungen nebeneinander her; einmal die der Allgemeinvergiftung durch Aufsaugung von Zerfallsprodukten, die bei der Einwirkung der Fermente auf das Körpergewebe gebildet werden. Sie äußern sich durch schweren Kräfteverfall, Cyanose, Darniederliegen aller Körperfunktionen, und ergeben eine ungünstige Prognose, wenn sie überwiegen. Daneben verlaufen die von der örtlichen Entzündung des erkrankten Organes ausgehenden, wie Schmerz und peritoneale Symptome, Erbrechen, Darmparese, Eiterung mit ihren Folgen.

Den Erscheinungen der ersten Reihe, der schweren Intoxikation, stehen wir ziemlich machtlos gegenüber.

Immunisierungsversuche des Körpers, wie sie von *v. Bergmann-Guleke, Harms, Joseph* und *Pringsheim, Ohno* unternommen sind, haben bisher kein für den Menschen

brauchbares Ergebnis erzielt. *Roseno* und *Dreyfuss* suchten die im Blut kreisende Lipase durch Injektionen von 1%iger Chininlösung in die Bauchhöhle und in die Venen zu zerstören, gestützt auf *Ronas* Feststellungen. Eine sichere Heilwirkung hat sich noch nicht ergeben.

So sind wir bei den schwersten Fällen mit starkem Kollaps darauf angewiesen, zunächst den Versuch zu machen, durch Analeptica, subcutane oder intravenöse Infusionen den Kräfteverfall zu heben. Bisweilen wird es gelingen, auch solche Fälle noch so weit zu bringen, daß ein Eingriff möglich wird. Wie weit man darin gehen kann, hängt von dem Urteil und der Erfahrung des behandelnden Arztes ab — „moribunde" sollte man nicht mehr operieren.

Gegen die örtlichen Krankheitsvorgänge können wir durch den chirurgischen Eingriff vorgehen. Während die ersten Operationen wegen Pankreaseiterung und Nekrose im Spätstadium der bereits eingetretenen Nekrose unternommen wurden (*Körte*), haben weitere Erfahrungen und die Zunahme der diagnostischen Hilfsmittel gezeigt, daß die Operation im Frühstadium bessere Aussichten gibt. Dieser Ansicht haben sich jetzt die meisten Chirurgen angeschlossen (Zusammenstellung bei *Schmieden*).

Eine gewisse Zeit wird bei der Schwierigkeit der Diagnose über der Ausführung der dazu nötigen Untersuchungen hingehen. Während dieser wird die Beobachtung des Kranken Aufschluß ergeben darüber, ob ein Ansteigen der Erkrankung festzustellen ist. Wenn das der Fall ist, so ist damit die Anzeige für den Eingriff gegeben. Innerhalb von 24—48 Stunden wird es sich in der Regel ermöglichen lassen, darüber ins klare zu kommen. Weiteres Abwarten ist dann nicht ratsam. Wir können durch rechtzeitiges Eingreifen hoffen, dem weiteren Fortschreiten der Entzündung und der Nekrose Einhalt zu gebieten, bevor die schweren, oft nicht mehr gut zu machenden Folgen eingetreten sind.

Die Operation besteht in dem Freilegen des Entzündungsherdes, Ablassen des entzündlichen Exsudates aus der Bauchhöhle, Spaltung der Drüsenkapsel und darnach im Ableiten des Sekretes durch eingelegte Gazestreifen und Rohre.

Die Operationswege zum Pankreas sind bereits oben (S. 183) geschildert, meist wird der durch das Ligamentum gastrocolicum in die Bursa omentalis führende zu wählen sein, der die beste Übersicht gibt. Das seröse Exsudat ist bei Frühfällen oft steril gefunden, doch ist es geraten, es auszutupfen oder zu spülen, um den Nährboden einer späteren Infektion fortzuschaffen. Es sind einige Fälle bekannt, wo das allein schon zur Heilung genügt hat (*Hahn, Halsted, Körte* u. a.). Sicherer ist es auf jeden Fall, die freigelegte Drüse zu besichtigen, um den Grad der Erkrankung beurteilen zu können.

Das früheste Stadium kündigt sich durch Ödem der Pankreaskapsel an (*Zoepffel*). Fettgewebsnekrosen können dabei noch fehlen; das Auftreten derselben ist ein Zeichen, daß infolge der entzündlichen Schwellung des Drüsengewebes bereits Fermente in die Saftbahnen vorgedrungen sind. Durch Spaltung der Kapsel kann der Innendruck vermindert werden (*Haberer*). Weiteres Eindringen in das Drüsengewebe wird von einzelnen widerraten; *Walzel* sah darnach eine schwere Blutung eintreten. Vorsichtiges Eingehen zwischen die Drüsenläppchen mit stumpfen Instrumenten (Hohlsonde, schlankem Elevatorium) hat sich mir öfter als nützlich erwiesen zur Erleichterung des Abflusses. Bereits gelöste Gewebssequester findet man in den Frühstadien noch nicht. Es genügt, wenn man Abfluß nach außen schafft, um dadurch dem weiteren Fortschreiten der Nekrotisierung Einhalt zu gebieten. Damit ist die Hauptaufgabe erfüllt.

Eine Untersuchung der Gallenwege ist in jedem Falle angezeigt. Trifft man in der Gallenblase oder im Gallengange Steine oder eitrigen Inhalt, so ist die Entleerung durch Einschnitt, Entfernung der Steine und nachfolgende Drainage jedenfalls erforderlich, weil

sonst von da aus die Pankreasentzündung weiter unterhalten wird. Von dem Kräftezustande des Kranken hängt es ab, ob weitere Eingriffe, wie die Cystektomie unternommen werden können, oder ob man sie auf eine spätere Zeit verschieben soll. Bei der Neigung solcher Kranken zum Kollaps soll im allgemeinen als Regel ein möglichst einfaches Verfahren eingeschlagen werden, damit zunächst die Operation überstanden wird.

Bei Operationen im späteren Stadium trifft man in der großen Eiterhöhle oft bereits gelöste Drüsensequester an und kann sie leicht entfernen. Bestehen schon retroperitoneale Eitersenkungen, dann muß durch lumbale Gegenschnitte für Entleerung derselben gesorgt werden. Die Entstehung von Eiterherden im subphrenischen Raum ist mehrfach beobachtet worden (*Brentano, Körte, Nordmann, Strohmayer*).

Nach der Frühoperation sieht man die Krankheitserscheinungen oft schnell zurückgehen. Unter reichlichem Abfließen von Wundsekret, gemischt mit dem Drüsensekret, heilt die Wunde aus unter geringer Gewebsabstoßung. Wurde bei schon eingetretenem Absterben größerer Drüsenteile operiert, so folgt meist eine starke eitrig-jauchige Absonderung. Das Anätzen der die große Höhle durchziehenden Blutgefäße kann schwere, oft tödliche Blutungen herbeiführen. Septische Venenthrombose vermag den Erfolg zu zerstören.

Gegen die ätzende Wirkung der Absonderung auf die Haut ist Bestreichen der Wundränder mit Zinkpaste, das Einleiten des mit Gaze umstopften Rohres in eine Flasche, endlich die Absaugung der Wundflüssigkeit mittels Wasserstrahlpumpe anzuwenden. Bisweilen bleibt längere Zeit eine Fistel zurück, aber in der Regel schließt sie sich von selbst. Die Verordnung der *Wohlgemuth*schen Diät ist oft von Nutzen dabei.

Die Sterblichkeit bei Operationen wegen Pankreaseiterung und -nekrose ist noch immer eine beträchtliche, wenn man dabei die verschiedenen Formen zusammen nimmt. Es fand:

Körte 1911	eine	Sterblichkeit	von	56·9%
Dietrich 1914	„	„	„	61%
Guleke 1923	„	„	„	57·8%
Guleke in den letzten 10 Jahren .	„	„	„	56·7%
Schmieden in den Jahren 1919—1927	„	„	„	51·2%

Die letztere auf 1278 gesammelten Fällen beruhende Zahl gibt den derzeitigen Stand der Erfolge am besten wieder. Allerdings geht aus der Betrachtung der Fälle hervor, daß immer noch ein großer Teil der Kranken erst im vorgeschrittenen Stadium zur Operation gekommen ist. Und darin stimmen alle Autoren überein, daß der Eingriff im Frühstadium günstigere Erfolge bringt. Aus den letzten Jahren wurden von einzelnen bessere Erfahrungen mitgeteilt, allerdings meist aus kleineren Zahlen[1].

Arnsperger 1924 bei 18 Operationen . . .	12	Heilungen	6 †
Sebening 1926 bei ? Operationen	2	„	24% †
Zoepffel 1922 bei 4 Frühoperationen . . .	4	„	—
bei 10 Spätoperationen . .	2	„	8 †
Jung 1916 bei 9 Frühoperationen			22% †
bei Spätoperationen			60% †
Kemp 1916 bei 14 Operationen	13	Heilungen	1 †

[1] Ob diese Zahlen in denen von *Schmieden* angegebenen mitenthalten sind, vermag ich nicht zu erkennen.

Die für die frühzeitige Diagnose vielversprechende Fermentuntersuchung hat sich bisher noch nicht allgemein durchgesetzt. Es steht zu hoffen, daß mit ihrer Hilfe die rechtzeitige Erkennung des Leidens und damit die erfolgreiche Behandlung ansteigen wird.

Massenblutung in das Pankreas.

Unter dem Namen der Pankreasapoplexie sind eine Reihe von Fällen beschrieben, die unter schlagartigem Einsetzen einer schweren Baucherkrankung schnell zu grunde gingen, und bei denen dann massenhafter Bluterguß in das Gewebe und in die Umgebung der Drüse sich vorfand (*Fitz, Seitz, Nimier* u. a.). Es handelte sich zumeist um spontane Rupturen arteriosklerotisch erkrankter Gefäße; *W. Schulze* fand das Platzen eines Aneurysma als Ursache. Diese Massenblutungen führten schnell zum Tode unter schweren Chokerscheinungen, die irgendwelchen therapeutischen Eingriff als aussichtslos erscheinen ließen. Daß solche primäre Blutungen auch zum Absterben der Drüse führen können, ist anzunehmen. Sie sind aber abzutrennen von den bei der Entzündung der Drüse durch Fermenteinwirkung (Trypsin) hervorgerufenen Blutungen in das Pankreasgewebe, welche das Bild der hämorrhagischen Pankreatitis ergeben und eine sekundäre Folge der Entzündung darstellen.

Literatur:

Siehe die vorn angeführten allgemeinen Werke: *Fitz,* Akute Pankreatitis. Boston. med. j. **1889** u. **1890**; ferner *Schmieden* u. *Sebening,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1927,** CXLVIII, 319 (Literatur der letzten 8 Jahre).

Arnsperger, Chir. Kongr. **1913,** I, 288; **1914,** I, 235; D. Zt. f. Chir. **1924,** CLXXXIX. — *Bernhard,* D. Zt. f. Chir. CXCVIII, 351. — *Dieckhoff,* Inaug.-Diss. Rostock **1894** (pathologische Anatomie). — *Dietrich* (Kümmell), Bruns' B. z. Chir. XCII, 322. — *Hoefer,* Langenbecks A. f. kl. Chir. CXXXI, 313. — *Jung,* Bruns' B. z. Chir. CII, 507. — *Knape,* D. Zt. f. Chir. CXXI, 471. — *Körte,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1894,** XLVIII, H. 4; **1911,** XCVI, H. 3. — *Nimier,* R. de méd. **1894,** Nr. 5. — *Rosenbach,* Langenbecks A. f. kl. Chir. XCIII, H. 1. — *Rostock,* Bruns' B. z. Chir. **1926,** CXXXVIII, 171. — *Sebening,* Kl. Woch. **1925**; Zbl. f. Chir. **1926,** S. 1004. — *Seidel,* Bruns' B. z. Chir. LXXXV, 219. — *Seitz,* Blutung, Entzündung u. s. w. der Bauchspeicheldrüse. A. Hirschwald, Berlin **1892.** — *Streissler,* Langenbecks A. f. kl. Chir. CXXXI, 327. — *Unger* u. *Heuss,* Zbl. f. Chir. **1926,** Nr. 24, Orig. — *Walzel,* Langenbecks A. f. kl. Chir. CXXXIV, S. 512. — *Zoepffel,* D. Zt. f. Chir. CLXXV, 301; Kl. Woch. **1922,** Nr. 24.

VI. Chronische Pankreatitis.

Die chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse tritt vermutlich häufig auf in Verbindung mit Erkrankungen der Nachbarorgane und infolge derselben. Aber das klinische Bild ist weniger scharf ausgesprochen, eben weil das Leiden selten für sich allein vorkommt und von den begleitenden Krankheitszuständen nicht deutlich abzutrennen ist. Die bei Sektionen gefundenen Veränderungen zeigen nur die Endstadien der abgelaufenen Vorgänge.

Experimentell ist die chronische Entzündung des Pankreas bei Tieren auf verschiedene Weise erzeugt, so durch Quetschung der Drüse, durch Einspritzung von reizerregenden Stoffen und durch Unterbindung des Ausführungsganges. Es tritt darnach eine Vermehrung des Bindegewebes zwischen den Drüsenacinis ein, unter teilweisem Zugrundegehen der epithelialen Zellen, während die der inneren Sekretion dienenden Zellhaufen erhalten bleiben. *Dieck-*

hoff führt die chronische Pankreatitis besonders auf die ascendierende Entzündung im Ausführungsgange zurück. Es kann infolge der verstärkten Bindegewebsbildung zu einer Verdickung des Organes kommen; das kommt besonders öfter im Drüsenkopfe vor. In anderen Fällen atrophiert die Drüse (*Ad. Schmidt, Barth*). Sie fühlt sich körniger und härter an als normal. Dabei ist nicht außer acht zu lassen, daß die Drüse im Verdauungsstadium etwas anschwillt und derber wird. Aus der erhöhten Konsistenz allein kann also nicht auf das Vorhandensein einer chronischen Entzündung geschlossen werden, wie es von einigen (*Kehr*) geschehen ist. *Riedel* wies auf eigenartige „eisenharte" Schwellung des Drüsenkopfes hin, die zur Verwechslung mit Carcinom führen kann, aber im Gegensatz zu diesem der Rückbildung fähig ist. Oft gibt erst der Verlauf Aufschluß.

Das Fühlen der Drüse durch die Bauchdecken hindurch ist nur bei mageren Personen möglich, und es ist dann nicht immer festzustellen, ob die gefühlte Resistenz das Pankreas ist oder ob sie von anderen intraperitonealen Bildungen ausgeht.

Als Ausgangspunkte der Entzündung kommen wie bei den akuten Fällen die Gallenwege und Magen-Duodenum besonders in Betracht. Bei den ersteren kann die Überleitung krankhafter Vorgänge durch die dicht nebeneinander mündenden Ausführungsgänge oder auf dem Wege der Lymphbahnen erfolgen (s. o.).

Die Cholelithiasis und die sie begleitende Entzündung wird als häufigste Ursache für die chronische Pankreatitis angesehen. Sodann ist die letztere Erkrankung bisweilen nach der Cystektomie als Ursache der weiter bestehenden Kolikschmerzen angenommen, einige Male auch bei Relaparotomien gefunden worden. *v. Bergmann* wies daraufhin, daß infolge des Fehlens der Gallenblase die Drüse erkrankte. Ich habe mir das Vorkommnis so erklärt, daß infolge der Cholelithiasis das Pankreas in Mitleidenschaft gezogen wurde. Die kranke Gallenblase wurde entfernt, im Pankreas blieben entzündungserregende Stoffe zurück, die chirurgisch nicht beseitigt werden konnten. Ob die jetzt vielfach herangezogenen spastischen Vorgänge in den Gallenwegen zur Pankreatitis führen können, ist noch nicht sicher erwiesen. Vom Duodenum aus ist das Eindringen von Schädlichkeiten in den Pankreasgang möglich, ferner zeigen Blut und Lymphbahnen beider Organe enge Verbindungen. Peptische Geschwüre im Magen-Duodenum können in das Pankreas eindringen. *Miyagi* fand bei chronischer Pankreatitis Störungen der Magensaftabsonderung, die durch nervöse Einwirkungen zu erklären seien. *Stocker* fand, daß Ulcuskranke, ohne Mitergriffensein des Pankreas einen normalen Blutzuckerspiegel aufweisen. Beim Übergreifen des Ulcus ins Pankreas trat nach Glucosezufuhr eine veränderte Blutzuckerkurve auf. Steinbildung im Ductus Wirsungianus oder Fremdkörper (Eier von Eingeweidewürmern [*Muroya*]) sind als seltene Ursachen zu nennen.

Das klinische Bild der Krankheit ist sehr vielgestaltig und vieldeutig. Ein sicheres, allein auf das Pankreas hinweisendes Symptom fehlt bis jetzt.

Katsch und *v. Bergmann* legen dem nach links hin ausstrahlenden Schmerz eine gewisse Bedeutung bei. Besonders dann, wenn die Äthereinführung mit der

Duodenalsonde Schmerzempfindungen gleicher Art erregt, sieht *Katsch* das als einen Beweis dafür an, daß der Schmerz vom Pankreas ausging.

Dem Fermentnachweis, Diastase und Lipase, im Blut und Urin mißt *v. Bergmann* nur einen sehr bedingten diagnostischen Wert bei und hält es nicht für pathognomonisch. Auch die Stuhluntersuchungen auf Trypsin und unverdaute Nahrungsreste bezeichnet er als unsicher. Die äußere wie die innere Sekretion der Drüse braucht nicht notwendigerweise bei der chronischen Entzündung des Organes gestört zu sein. Glykosurie kann dabei auftreten, ohne daß dies Symptom charakteristisch ist. So ist die Diagnose, wenn sie sich nicht auf Autopsie bei Operationen oder Sektionen stützt, eine immer noch unsichere.

Die Behandlung der chronischen Entzündung fällt vorwiegend der inneren Medizin zu. Reichliche Fett- und Fleischnahrung ist zu vermeiden zu gunsten der Kohlenhydratzufuhr. Leichte alkalische Brunnen sind zweckmäßig, daneben Pankreaspräparate. Gegen die bisweilen sehr heftigen Schmerzanfälle sind Narkotica nicht zu entbehren. Die Verwendung der Duodenalsonde mit Eingießen von Magnesiasulfurica wird mehrfach empfohlen.

Nur für gewisse, nicht häufige Folgeerscheinungen, die auf mechanischen Störungen beruhen, kann das chirurgische Eingreifen notwendig werden. Dahin gehört die chronische Entzündung des Drüsenkopfes, die auf den Gallengang drückt und zur Gallenstauung, Ikterus, führt. Hierbei ist die Ableitung der Galle nach außen oder die innere Gallenfistelbildung von unzweifelhaftem Nutzen. Der Wegfall des dauernden Reizes durch die Gallenstauung begünstigt die Rückbildung der Entzündung im Pankreaskopfe (*Riedel* u. a.).

Seltener ruft Druck auf das Duodenum Passagestörung in diesem Darmteil hervor, so daß eine chirurgische Beseitigung oder Umgehung des Hindernisses erforderlich wird.

Payr hat die Drüse eingebettet gefunden in eine derbe, schwartig verdickte Kapsel. Nach Spaltung derselben erfolgte Heilung.

Einschnitte in das chronisch entzündete Organ selbst sind möglichst zu vermeiden. Einen therapeutischen Nutzen kann man sich nicht davon versprechen, dagegen sind bisweilen schädliche Folgen selbst nach Probeexcision aufgetreten, wie Fistelbildung oder Aufbruch der Wunde in die Bauchhöhle (*Barth*). In einzelnen Fällen ist die chronische Pankreatitis nach einer zu diagnostischen Zwecken unternommenen Probelaparotomie geschwunden — ob post hoc oder praeter hoc bleibt zweifelhaft (*Sendler, M. Robson, Guleke* u. a.).

Da wir auf die Erkrankung der Drüse nicht direkt auf operativem Wege einwirken können, so bleibt vornehmlich die mittelbare Einwirkung, die wir durch Beseitigung oder Aufhebung der veranlassenden Ursachen, wie Gallensteine oder Entzündung der Gallenwege, erreichen können und die in vielen Fällen zum Ziele führt.

Literatur: *Arnsperger,* Bruns' B. z. Chir. XLIII, 235; Chirurgenkongreß **1913**, I, 288. — *Barth,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1904**, LXXIV, 348. — *v. Bergmann,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1927**, CXLVIII, 384. — *Guleke,* Erg. d. Chir. u. Orth. IV; Langenbecks A. f. kl. Chir. IC, 1. — *Katsch,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1925**, CXXXVIII, 116: Kl. Woch. **1925**, Nr. 7. — *Kehr,* Mitt. a. d. Gr. **1909**, XX, 45. — *Martina,* D. Zt. f. Chir. LXXXVII, 499. —

Robson M. and *Moynihan,* Diseases of the Pankreas. London **1902.** — *Schmidt Ad.,* Mitt. a. d. Gr. **1913,** XXVI, 9. — *Schmieden* u. *Sebening,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1927,** CXLVIII, 319.

VII. Die Cysten des Pankreas.

Die Entwicklung der Bauchchirurgie ist ausgegangen von der Operation der Ovarialcysten, die *McDowell* (1809 in Kentucky) zum ersten Male mit Erfolg ausgeführt hat. Der Aufschwung der Chirurgie in der Ära der Antisepsis (*Lister*) und der Asepsis (*Robert Koch*) gab den Chirurgen die Möglichkeit und die Zuversicht, in größerem Maße die Cysten des Bauches operativ anzugreifen. Darunter haben sich dann auch die vom Pankreas ausgegangenen befunden, die aber meist als Ovarialcysten angesehen worden waren.

Gussenbauer hat (1882) die Diagnose und die planmäßige Behandlung der Pankreascysten begründet. Seitdem sind diese häufiger erkannt und behandelt worden. *Guleke* gab an, daß seit *Gussenbauer* bis 1911 gegen 260 Operationen mitgeteilt worden sind. *Heinr. Müller* führte (1926) die Zusammenstellung weiter fort und berichtet über 198 Fälle. *Schmieden* hat von 1919—1927 128 Fälle gefunden. Es ist eine sehr umfangreiche Literatur darüber entstanden. Die Cysten müssen nach der Entstehung, den Symptomen, dem Bau und der Behandlungsart in zwei scharf zu trennende Formen unterschieden werden. Das sind die wahren aus dem Pankreas hervorgegangenen Cystadenome mit epithelialer Auskleidung und zweitens die entzündlichen oder traumatischen Pseudocysten. Die letztere Form ist die häufigere.

Die falschen Cysten stellen entzündliche oder hämorrhagische Ergüsse dar, die vom Pankreas ausgehen und durch peritoneale Verklebungen in der Umgebung des Organs abgekapselt worden sind. Diese Verwachsungen bilden die Wand der Cyste, eine Auskleidung der Innenfläche mit Epithel fehlt. Der Inhalt besteht aus seröser Flüssigkeit mit Beimengungen von Blut und Drüsensekret. Der Charakter einer Neubildung geht ihnen ab (*Körte,* 1911). In dem Inhalte des Hohlraumes finden sich oft Fermente vor. Die Beimengung oder das Nachsickern von Pankreassaft unterhält den Reiz, so daß eine Aufsaugung des Ergusses nicht zu stande kommt. In der Vorgeschichte dieser Fälle findet man oft angegeben, daß die Cystenentwicklung auf Entzündung im Oberbauche gefolgt ist, Pankreatitis subacuta oder chronica (*Dieckhoff, Walzel*). Bisweilen finden sich Reste von abgestorbenem Drüsengewebe in der Höhle vor.

Ferner können Quetschungen der Oberbauchgegend den Anlaß zur Entstehung der Pseudocysten abgeben. Es bilden sich infolge der Verletzung Blutergüsse in der Umgebung, die unter dem Einflusse des aus kleinen Gewebsrissen aussickernden Drüsensaftes erweichen und eine schwärzliche Färbung des Inhaltes bewirken. Bei der entzündlichen, sowohl wie bei der traumatischen Form besteht also eine direkte Verbindung mit der Drüse. Die Cyste geht aber nicht vom Drüsengewebe selbst aus, sondern von dem in die Nachbarschaft ergossenen Drüsensekret. Die wichtigste Eigenschaft ist das Fehlen einer epithelialen Auskleidung der Cystenwand. Darauf beruht die Heilbarkeit der Pseudocysten durch die Einnähung und Drainage.

Die Cystadenome gehören zu den echten Neubildungen, gehen von den Drüsenacinis aus, haben eine epitheliale Auskleidung und sind von einer

Wand umschlossen. Sie stülpen beim Wachstum die bedeckenden Bauchfellplatten vor sich her. Sehr vielfach sind diese Cysten multiloculär. Ihr Wachstum vollzieht sich allmählich ohne entzündliche Reizerscheinungen. Die chronische Pankreatitis kann durch bindegewebige Abschnürung von Drüsenläppchen zu einer kleincystischen Degeneration des Organes führen. Das ist besonders im Drüsenkopf beobachtet. Durch Abflußbehinderung aus dem Pankreasgang kann eine von *Virchow* als Ranula pankreatica bezeichnete Cystenart entstehen.

Durch die anätzenden Eigenschaften des Drüsensekretes entsteht im Inneren von ursprünglich soliden, zellreichen Tumoren bisweilen centrale Erweichung, so daß sie als Cysten angesehen werden. Sodann gibt es in der Nachbarschaft des Pankreas cystische Bildungen von Lymphgefäßen, Nebennieren oder von fötalen Gewebsresten ausgehend, die aber keinen Zusammenhang mit dem Organ zeigen und als parapankreatische Cysten zu bezeichnen sind. Dazu gehört auch eine von *Jelezareff* beschriebene Dermoidcyste der Pankreasgegend (angeführt bei *Guleke*). Die Echinokokkencysten kommen selten in oder in der Umgebung der Bauchspeicheldrüse vor. *Hanser* hat 28 Fälle aus der Literatur zusammengestellt, denen *Heinrich Müller* noch 13 weitere hinzufügte. Es ist nicht bei allen festgestellt, ob die Wurmblase in der Drüse entstanden war oder ob sie dieser nur äußerlich anlag.

Die Pathologie der Pankreascysten ist von *Tilgner, Dieckhoff, Lazarus* und neuerdings von *Wegelin* und *Yamane* eingehend bearbeitet worden.

Die klinischen Erscheinungen der Cyste sind je nach ihrer Art verschieden. Die Cystadenome machen sich bemerkbar durch Druck auf die Nachbarorgane, sobald sie eine gewisse Größe erreicht haben. Dann treten Störungen der Magen-Darm-Funktionen auf, bisweilen Ikterus, wenn der Gallengang komprimiert wird. Bei den Pseudocysten treten entzündliche Vorgänge stärker hervor. Druck auf die Nervengeflechte und Ganglien des Oberbauches lösen bisweilen heftige Schmerzen aus.

Das Vorkommen von Zucker im Urin ist einigemal beobachtet, ohne daß sichere Schlüsse daraus zu ziehen sind. Ebenso steht es mit der Untersuchung auf Ausfallssymptome oder Fermentabirrungen. In den weitaus meisten Fällen ist das Drüsengewebe nicht völlig zerstört, es bleiben vielmehr noch gesunde Partien zurück, welche die Funktionen weiter unterhalten können. Die Probepunktion zu diagnostischen Zwecken ist zu widerraten, da sie nach Eindringen des Cysteninhaltes in die Bauchhöhle durch die Stichöffnung zu gefährlichen Folgen geführt hat.

Die Entscheidung darüber, ob ein Cystadenom oder eine der Pseudocysten vorliegt, ist vor dem Eingriff nicht immer mit Sicherheit zu treffen. Das Entstehen der Cyste nach entzündlichen Erscheinungen oder in direktem Anschluß an eine festgestellte Verletzung der Oberbauchgegend läßt die Annahme einer falschen Cyste als sehr wahrscheinlich zu. Nicht immer aber ist die Vorgeschichte ganz klar. Die Neigung der Menschen, für das Auftreten einer Geschwulst einen Grund zu finden, führt öfter dazu, eine meist längstvergangene, nicht mehr nachweisbare äußere Schädlichkeit als Ursache an-

zugeben. So ist die Entscheidung darüber, welche Art von Cyste vorliegt, vielfach erst bei der Operation zu treffen. Für die einzuschlagende Behandlungsart ist sie maßgebend.

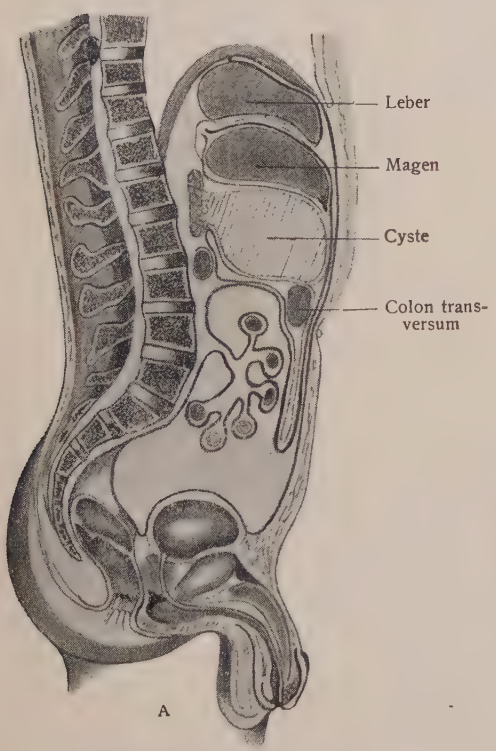
Die Cysten stellen sich dar als eine halbkugelige Vorragung im Oberbauche. Die Lage derselben zu den dort befindlichen Organen zum Magen, Darm, Leber ist für die Diagnose entscheidend. Die Richtung nach der die Entwicklung vor sich geht, ist bestimmend für die Lagerung und für die Beweglichkeit. Am häufigsten ist der Sitz der Cyste in der Mitte des Oberbauches vom Nabel bis Schwertfortsatz, in selteneren Fällen liegen sie mehr seitlich, u. zw. rechts, wenn sie vom Pankreaskopf ausgeht, links wenn sie vom Körper oder Pankreasschwanz herstammt. Bisweilen entwickelt sich die Cyste nach abwärts, unterhalb der Nabellinie.

Folgende Lagerungsarten sind beobachtet:

A. (Fig. 56.) In der Mehrzahl der Fälle schiebt sich die Cyste in die Bursa omentalis ein, hat dann die Rückwand des Magens und das Ligamentum gastrocolicum vor sich. Das Colon transversum liegt am unteren Rande.

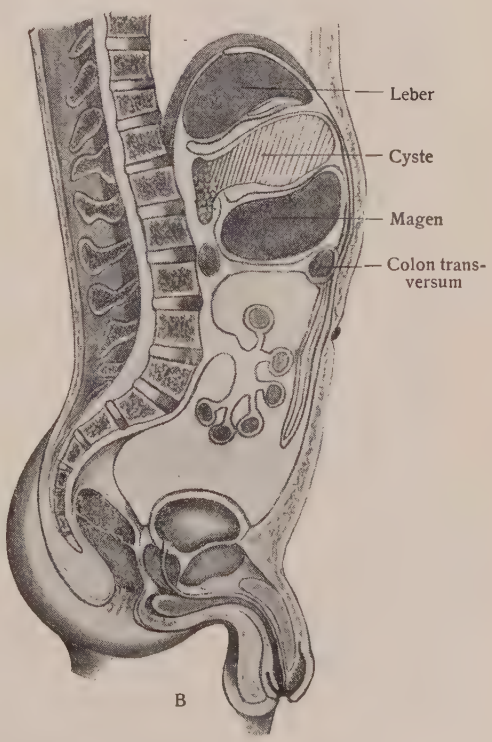
B. (Fig. 57.) Seltener entwickelt sich die Cyste nach vorn und oben, so daß sie am oberen Rande der kleinen Magenkurvatur das Omentum minus (Ligamentum gastrohepaticum) vor sich herdrängt. Sie grenzt dann nach oben an die Unterfläche der Leber, nach abwärts an den Magen.

Fig. 56.



Cyste des Pankreas zwischen Magen (nach oben) und Colon transversum (nach unten) entwickelt. Das Ligamentum gastrocolicum liegt vor der Geschwulst.

Fig. 57

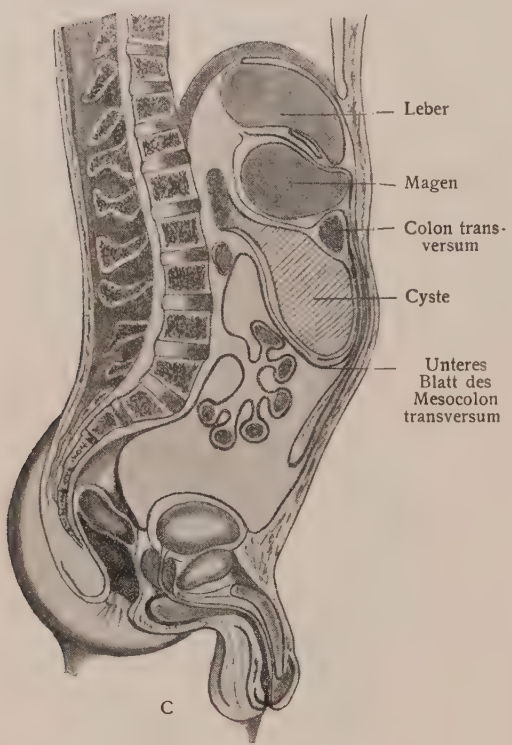


Cyste des Pankreas, nach oben hin zwischen Leber und Magen entwickelt, hinter dem Omentum minus gelegen.

Ausnahmsweise erscheint die Cyste rechts seitlich aus dem Foramen Winslowii hervorkommend (*Albert, Payr*) und liegt dann unterhalb des rechten Leberlappens.

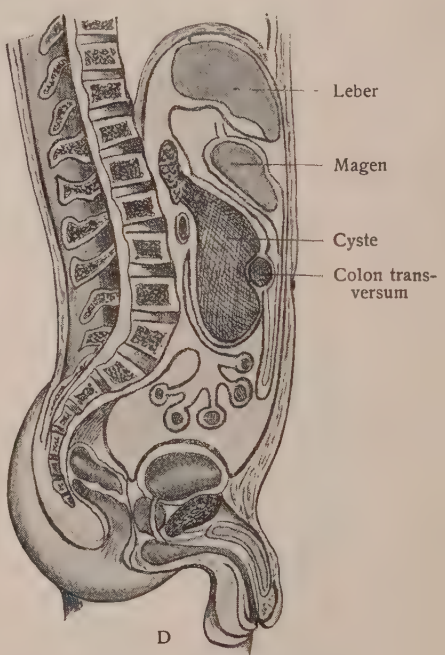
C. (Fig. 58.) Wenn die Cyste vom unteren Pankreasrande sich nach abwärts ausdehnt, so schiebt sie sich zwischen die Blätter des Mesocolon transversum ein, das Colon transversum liegt dann am oberen Rande der Geschwulst oder verläuft (D, Fig. 59) quer über der Mitte derselben. Das Eindringen der Cyste zwischen die Platten des großen Netzes ist von *Boesch* bei einem Kinde nach Verletzung beobachtet.

Fig. 58.



Cyste des Pankreas, zwischen den Blättern des Mesocolon transversum entwickelt. Kolon am oberen Rande der Geschwulst, unteres Blatt des Mesokolon nach abwärts vorgewölbt.

Fig. 59.



Cyste des Pankreas, zwischen den Blättern des Mesocolon transversum entwickelt. Das Kolon verläuft quer über der Geschwulst.

Während bei den beiden erstgenannten Lagerungen (A und B) die Beweglichkeit des Tumors eine ganz geringe ist, können die nach abwärts, das Mesokolon beckenwärts vordrängenden Cysten eine größere Verschieblichkeit erlangen, indem sich durch das Gewicht des Tumors eine Stielung entwickelt. Das kommt besonders bei den von der linken Hälfte der Drüse ausgehenden Cysten vor. Diese Art führt leicht zu der Verwechslung mit Ovarialcysten.

Die Art der Lagerung kann festgestellt werden durch Aufblähung des Magens von oben her, des Dickdarmes vom Rectum aus mittels Lufteinblasung. Daraus ergibt sich dann sichtbar oder durch Klopfschall erkennbar das Verhältnis der Cyste zu den luftgefüllten Hohlorganen.

Ferner kann das Röntgenbild zur Aufklärung herangezogen werden. Die Cyste selbst ist dabei nicht durch Schatten im Bilde zu erkennen, abgesehen von den sehr seltenen Fällen, wo die Wand derselben Kalkeinlagerungen enthält (*Esau*). Aber Magen und Darm können durch Kontrasteinlauf kenntlich gemacht werden, so daß ihre Lage zur Cyste hervortritt. Die letztere selbst wird durch die Aussparung in dem Schattenbilde des Magens und Darmes erkannt.

In der Mehrzahl der Fälle kann man nur feststellen, daß eine retroperitoneale Geschwulst hinter Magen und Darm liegend besteht. Daraus ist die Annahme einer Pankreascyste mit großer Wahrscheinlichkeit zu stellen, aber nicht mit Sicherheit, weil ausnahmsweise auch von anderen retroperitonealen Organen eine Cystenbildung ausgehen kann, wie oben schon angeführt. Da sonstige, für das Pankreas ausschlaggebende Symptome in der Regel fehlen, so könnte nur die Untersuchung des Cysteninhaltes auf Pankreasfermente entscheiden. Die dazu nötige Probepunktion ist aber als gefährlich abzulehnen. Nur der positive Nachweis von Fermenten würde die Diagnose sichern; in bereits längere Zeit bestehenden Cysten können die charakteristischen Fermente vermißt werden. Fehldiagnosen sind also nicht ganz selten. Aber das Anwachsen einer retroperitonealen Geschwulst, die von ihr ausgehenden Beschwerden sowie die Gefahren des Durchbruches in die Bauchhöhle, endlich die Möglichkeit der bösartigen Entartung der Cystadenome geben die Indikation zum operativen Eingriff ab.

Einige Male ist von sicheren Beobachtern plötzliches Schwinden einer Pankreascyste, manchmal von Wiedererscheinen gefolgt, beobachtet worden. Das sind vermutlich entzündliche oder traumatische Pseudocysten gewesen, deren Inhalt sich in den Darm entleerte. Eine Verwechslung mit retroperitonealem Aneurysma wurde von *Steindl* und *Mandl* aus *Hocheneggs* Klinik beschrieben. Der entzündliche Erguß schwand ohne weiteren Eingriff von selbst.

Bei der Behandlung der Pankreascysten ist zu scheiden zwischen den wahren auf Neubildung beruhenden Cystadenomen und den Pseudocysten.

Für die letzteren hat *Gussenbauer* zuerst die Operation durch Einnähung der Wand an die Ränder der Bauchwunde angegeben, analog dem Vorgehen bei Echinokokkencysten. Sein Fall betraf augenscheinlich eine entzündliche Pseudocyste, deren grundsätzliche Scheidung von den Cystadenomen erst später erkannt wurde (*Körte*). Für die entzündlichen oder traumatischen Cysten ist der von *Gussenbauer* eingeschlagene Weg das Verfahren der Wahl geblieben und vielfach mit Erfolg benutzt worden.

Durch einen, genügende Übersicht bietenden Schnitt, meist in der Mittellinie über der Höhe der Geschwulst geführt, wird die Cyste freigelegt. Dabei erkennt man die Natur derselben, ob sie eine eigene Wand hat oder nicht. In letzterem Falle wird der peritoneale Überzug mit runden Nadeln an den Rand des Bauchfelles angenäht und im Bereiche der eingenähten Stelle der Hohlraum durch Punktion oder Schnitt entleert. Die Verschiebung der Eröffnung um einige Tage ist nur ausnahmsweise, unter besonderen Umständen erforderlich. Der Inhalt wird dann abgelassen, die Höhle gereinigt und durch ein weites Rohr der Abfluß offen gehalten. Die Höhle heilt in einigen Wochen unter Granulationsbildung aus, bisweilen unter Abstoßung von Gewebe. Langwierige Fistelbildung bleibt zuweilen zurück und ist ein Nachteil der Methode.

Um die Fistelbildung zu vermeiden, hat *Walzel* eine Cyste entzündlichen Ursprunges mit der Gallenblase in offene Verbindung gebracht, nach dem der Ductus cysticus abgebunden war. Er rechnete dabei auf die starke Aufsaugungsfähigkeit der Gallenblase. Der Erfolg war günstig, die Cyste bildete sich nicht wieder. Bei der von *Schönbauer* nachgewiesenen ungünstigen Einwirkung des Pankreasfermentes auf die Gallenblase bestehen

Bedenken gegen dies Vorgehen. Die Einleitung in Magen oder Duodenum ist vorzuziehen. Rückfall, Wiederbildung der Cyste ist nach der Einnähung einige Male vorgekommen. Das beruhte wohl darauf, daß nach Schluß der äußeren Wunde die Öffnung im Pankreas weiterbestand oder wieder aufbrach (s. unten Pankreasfistel).

Die Einnähungsmethode ist wenig gefährlich, eine Sterblichkeit von 4—5% wurde angenommen. *Heinr. Müller* zählte von 1912—1925 106 derartige Operationen auf mit 8 Todesfällen (= 7·6%).

Es muß aber betont werden, daß die Einnähung nur für die Pseudocysten, ohne Epithelauskleidung paßt. Wird sie bei Cystadenomen angewendet, so tritt keine Ausheilung ein, sondern es bleibt eine epithelialisierte Höhle zurück, die zwar schrumpfen, aber nicht unter Granulationsbildung ausheilen kann. Es bleibt stets eine stark absondernde Fistel zurück. Es droht ferner die Gefahr der bösartigen Entartung der eingenähten, mit Schleimhaut ausgekleideten Höhle, wie ich beobachtet habe. Ferner steht die mehrfach festgestellte Vielkammerigkeit der epithelialen Cysten der Ausheilung entgegen.

Für die wahren Cystadenome kommt also nur die völlige Exstirpation der Neubildung in Betracht, obwohl der Eingriff viel schwieriger ist als die Einnähung. Durch einen hinreichend großen Bauchschnitt ist das Operationsgebiet übersichtlich freizulegen, damit man einen Einblick über die Verhältnisse zu den Nachbarorganen gewinnt. Das die Cyste deckende Bauchfellblatt wird an gefäßfreier Stelle gespalten, dann muß die Wand der Cyste teils stumpf, teils scharf von den umgebenden Organen (Magen, Querkolon) abgelöst werden. Indem man sich hart an die Cystenwand hält, werden die in diese eindringenden Gefäße zwischen zwei Unterbindungen getrennt. Die großen zum Darm ziehenden Gefäße müssen sorgfältig geschont werden, weil sonst Darmnekrose eintreten kann. Die Arteria splenica wurde von *Mikulicz* ohne Schaden unterbunden, *Riese* sah Milzatrophie darnach folgen. Auf diese Weise dringt man allmählich bis an die Ansatzstelle an der Bauchspeicheldrüse heran, die scharf abgelöst wird. Die Wundfläche wird durch Nähte und herangezogene Bauchfell- oder Netzlappen gedeckt. Kleinere Seitenäste des Ausführungsganges können durch Unterbindung und Übernähung versorgt werden. Falls ein größerer Nebengang oder der Ductus Wirsungianus verletzt worden ist, so ist die schräge Einnähung des Ganges in Magen oder Duodenum vorzuziehen (*Lorenz*). Die Wundstelle im Pankreas ist durch Gazestreifen und Rohr zu sichern, damit etwa nachsickerndes Sekret von der Bauchhöhle nach außen abgeleitet wird.

Die Schwierigkeiten der Operation sind nicht gering, sie steigen, wenn der Radikaloperation eine Einnähung vorausgegangen war. Bei einem derartigen Falle fand ich im Grunde der mehrkammerigen Cyste beginnende Carcinomentwicklung (s. unter Kapitel Carcinom).

Goebell gab (1907) die Sterblichkeit von 10·7% an, *H. Müller* (1925) auf 19·2%. *Schmiedens* Umfrage ergab (1919—1927) auf 128 Cystenoperationen (Einnähung und Radikaloperation zusammen) 15 Todesfälle, also 11·7%.

Echinokokkencysten des Pankreas sind nur in geringer Zahl operiert; für sie ist die Einnähung das gegebene Verfahren; nur ausnahmsweise kommt die Exstirpation in Betracht.

Literatur:

Siehe die allgemeinen Werke *Körte, Gross* und *Guleke, Riese* u. a.

Esau, Zbl. f. Chir. **1925**, S. 707. — *Göbell,* Langenbecks A. f. kl. Chir. LXXXIII, 784. — *Guleke,* Erg. d. Chir. IV. — *Gussenbauer,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1883**, XXIX, 355. — *Jedlicka,* Zbl. f. Chir. **1923**, S. 132. — *Körte,* D. med. Woch. **1911**, Nr. 12. — *Lorenz,* Wr. kl. Woch. **1921**, Nr. 28. — *Müller Heinrich,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1926**,

CXLIII, 285 (umfassende Zusammenstellung 1912—1925). — *v. Redwitz,* Langenbecks A. f. kl. Chir. CXL, 51. — *Steindl* u. *Mandl,* D. Zt. f. Chir. CLVI, 285. — *Walzel,* Langenbecks A. f. kl. Chir. CXL, 483; Mitt. a. d. Gr. XL, 171. — *Wegelin,* 18. Tagung d. D. path. Ges. **1921,** S. 169.

VIII. Pankreasfisteln.

Pankreasfisteln entstehen nach Eingriffen wegen akuter wie chronischer Entzündung, wenn infolge der Abstoßung der Drüsensubstanz oder bei der Freilegung des Organes ein größerer Ausführungsgang eröffnet wurde. Das gleiche kann vorkommen bei der Exstirpation jeder Art von Geschwülsten der Bauchspeicheldrüse sowie bei der Resektion des oberen Duodenums, wo der Nebengang (Ductus Santorini) in die Gefahr kommt, verletzt zu werden (*Haberer, Clairmont*), endlich können die akzidentellen Verletzungen des Organes dazu führen.

Das dauernde Ausfließen der Drüsenabsonderung führt erhebliche Beschwerden mit sich. Die umgebende Haut wird angeätzt und muß durch Zinkpaste geschützt werden. Absaugen des Sekretes mittels Wasserstrahlpumpe hat sich als nützlich erwiesen. Die Menge des abfließenden Saftes kann bis zu 1 *l* pro 24 Stunden betragen. Ein so reichlicher Verlust von alkalischer Flüssigkeit und der Ausfall von wichtigen Verdauungsfermenten schädigt auf die Dauer den Körper in erheblicher Weise (*Exner*). Durch Anätzung benachbarter Blutgefäße ist schwere Blutung aus dem Fistelgang vorgekommen (*Goebell*).

Die nach Pankreasentzündungen oder -nekrose entstandenen Fisteln heilen häufig von selbst infolge fortschreitender Vernarbung. Ungünstiger sind die Heilungsaussichten bei den von Verletzungen der Ausführungsgänge ausgehenden sowie die nach Einnähung epitheltragender Cysten zurückbleibenden. Fisteln. Es entsteht dann ein mit Epithel ausgekleideter Gang, der nicht durch Vernarbung zur Heilung kommen kann. Diese Art von Fisteln haben mehrfach eingreifende Operationen erfordert.

Bei denen von entzündlicher Herkunft hat sich die von *Wohlgemuth* (*Pawlow*) empfohlene diätetische Behandlung vielfach von Nutzen erwiesen. Durch Darreichung von Alkalien und durch eine die Pankreasabsonderung einschränkende Diät, Fleisch- und Fettnahrung, Vermeidung der Kohlenhydrate, ist mehrfach die Fistel schnell zur Heilung gebracht worden. Bisweilen versagte die Kur, sie sollte aber stets in den genannten Fällen versucht werden. *Cohnheim* und *Klee* sahen bei Hunden gute Wirkung von Hafermehlnahrung.

Die Anwendung von Ätzmitteln, Einführung von Radiumröhren in die Fistel (*v. Redwitz*), Röntgenbestrahlung (*H. Müller*) hat in einzelnen Fällen zur Heilung geführt. Wenn sich ein mit Schleimhaut ausgekleideter Gang gebildet hat, so mußten vielfach eingreifendere Verfahren angewendet werden. *Wölfler* legte den Fistelgang frei bis zur Einmündung in die Drüse, trennte ihn dort ab, verschloß ihn und übernähte die Stelle mit gesundem Gewebe. Ferner ist der frei präparierte Gang durch Schrägfistel in den Magen oder Darm eingenäht und so eine innere Fistel mit Erfolg gebildet worden (*Doyen, Isnardi* und *Zanardo, Gutierrez, Völcker, Kleinschmidt*). Das gleiche Verfahren haben *Lorenz* sowie *Jedlicka* primär bei der ersten Operation eingeschlagen.

Henle (publiziert von *Hahn*) hat eine entzündlich entstandene Pankreascyste, die nach der Einnähung und Fistelbildung rezidivierte, durch breite Verbindung mit dem oberen Jejunum geheilt. Das gute Resultat wurde $3^1/_2$ Jahre nach der zweiten Operation sichergestellt (gleiches Verfahren in einem zweiten Falle).

Hohlbaum berichtete (5. Chirurgenkongreß, I, 75) über 3 Fälle, bei denen die Stelle des Pankreasstumpfes, aus der das Sekret aussickerte, in das obere Jejunum eingenäht wurde mit gutem Erfolge.

Hammesfahr und ebenso *Walzel* haben die Überpflanzung des Ganges in die Gallenblase vorgezogen, wogegen gewisse theoretische Bedenken bestehen wegen der Möglichkeit einer schädlichen Einwirkung der Drüsenfermente auf die Gallenblasenwand. Der Erfolg hat bisher für das Verfahren gesprochen, dennoch scheint mir die Einpflanzung in den Magen oder Darm das physiologisch Richtigere zu sein.

Literatur: *Burmeister,* Langenbecks A. f. kl. Chir. LXXV, 183. — *Exner,* Wr. kl. Woch. **1905,** Nr. 30. — *Goebell,* Langenbecks A. f. kl. Chir. LXXXIII, 564. — *Hahn* (Henle), Zbl. f. Chir. **1927,** Nr. 10, Orig.; Bruns' B. z. Chir. CXLIII. — *Hammesfahr,* Zbl. f. Chir. **1923,** Nr. 48/49, Orig. — *Hohlbaum,* 51. Tagung der D. Ges. f. Chir. **1927,** I, 75. — *Jedlicka,* Ref. Zbl. f. Chir. **1923,** S. 132. — *Kleinschmidt,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1924,** CXXXV, 363. — *Müller H.,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1926,** CXLIII, 315. — *v. Redwitz,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1926,** CXL, 501. — *Schönbauer,* Langenbecks A. f. kl. Chir. **1924,** CXXX, 427. — *Wohlgemuth,* Berl. kl. Woch. **1907,** Nr. 2 u. **1908,** Nr. 8.

IX. Feste Pankreasgeschwülste.

A. Gutartige Pankreastumoren.

Die soliden Tumoren der Bauchspeicheldrüse von gutartiger Beschaffenheit sind seltene Vorkommnisse. Es sind bis jetzt 9 derartige operierte Fälle mitgeteilt worden. Sie wurden bezeichnet als Fibroadenom (*Biondi*), reines Fibrom (*Körte*), Peritheliom (*Polya*), kleincystisches Adenom (*Heymann, Lorenz, Beust-Wunderli, Steiger-Metzler, Haberer, Tietze, Cohn*). Diese letztere Art von Tumoren hatte eine derbe, bindegewebige Kapsel und fühlte sich fest an wie eine solide Geschwulst. Auf dem Durchschnitt fanden sich dann viele kleinere Cysten zwischen derben Bindegewebszügen eingelagert. Die Hohlräume waren wohl aus Drüsenacinis entstanden, welche durch Bindegewebsentwicklung abgeschnürt wurden. Die Tumoren lagen zum Teil dem Pankreas an, zum andern Teile waren sie aus dem Drüsengewebe herausgewachsen und waren unter der serösen Bedeckung von einer Schicht von Pankreasgewebe überzogen. Sie kamen besonders im Kopf der Drüse mehrfach vor und zeigten ihre Gutartigkeit dadurch, daß sie nicht infiltrierend in das Drüsengewebe eindrangen.

Die Entwicklung ging allmählich vor sich, heftige Schmerzen wurden nur einmal angegeben (*Heymann*). Druckbeschwerden auf Magen, Darm, Gallenwege sind einige Male berichtet. Sie äußerten sich durch Magenstörungen, Übelkeit, Erbrechen, einmal bestand leichter Ikterus (*Biondi*). Meist wurden sie zufällig von den Trägern oder vom Arzte entdeckt.

Zur Erkennung der Lage diente (wie bei den Pankreascysten angegeben) die Aufblähung von Magen und Darm sowie die Röntgendurchleuch-

tung. Doch wurde die richtige Diagnose nur in 4 Fällen gestellt, in den anderen Fällen wurde „retroperitonealer" Tumor im allgemeinen oder Ausgang vom Magen, Darm, Mesokolon angenommen. Charakteristische Symptome für Pankreas fehlten, da der Hauptteil der Drüse funktionsfähig geblieben war.

Die Operation dieser gutartigen Tumoren war meist wesentlich leichter als die der umfangreichen cystischen Neubildungen. Nach Freilegung der Geschwulst ist zunächst das dünne bedeckende Bauchfellblatt zu spalten und darunter eine mehr oder weniger starke Schicht von Drüsengewebe zu durchtrennen. Dann kommt man auf die feste bindegewebige Tumorkapsel, an der entlang gehend die Auslösung sich vollzieht. In zwei Fällen (*Polya, Heymann*) erforderte die Lagerung des Tumors im Kopfteil eine Aufklappung des Duodenums und Eindringen von der Rückseite aus auf die Geschwulst. In solchen Fälien sind die dort liegenden großen Gefäße sowie der Ductus Choledochus zart beiseitezuschieben. *Lorenz* mußte den Pankreasgang durchtrennen und in die Hinterwand des Magens einpflanzen. Das Duodenum wurde einmal verletzt (*Beust-Wunderli*) und mußte genäht werden; Heilung nach vorübergehender Fistelbildung. Die Wunde im Pankreas wurde teils durch Gazeeinlegen und Drainage behandelt, dann kommt es zu vorübergehendem Ausfluß von Pankreassaft. Andere (*Haberer, Heymann*) schlossen die Wunde in der Drüse durch Nähte und deckten sie mit Peritoneum; beide Male mit gutem Erfolge. Bei dem gleichen Vorgehen erlebte ich trotz sorgfältiger Naht ein Nachsickern von Pankreassekret in die Bauchhöhle. Es entstand ein seröser Erguß, der abgelassen werden mußte; darnach erfolgte Heilung. Es ist also doch sicherer, die Pankreaswunde durch Gazestreifen und ein Rohr gegen Ausfließen von Sekret zu schützen.

Die Operationen wegen gutartiger Pankreastumoren haben in der Regel günstigen Erfolg gehabt; nur einer der beschriebenen Fälle starb an postoperativer Pneumonie.

Von geringerer Bedeutung ist die Tuberkulose des Pankreas. Sie kann als Teilerscheinung der Miliartuberkulose auftreten und hat dann nur ein Interesse für den pathologischen Anatomen. In seltenen Fällen haben tuberkulöse, käsig entartete Lymphdrüsen am oder im Pankreas Anlaß zu Operationen gegeben (*Sendler, Bertone*).

Bei der Lymphogranulomatose sind die dem Pankreas anliegenden Lymphdrüsen geschwollen gefunden.

Syphilis kann zur Sklerose des Pankreas führen; *Mitschiner* hat einen Gummiknoten aus dem Pankreaskopf mit Erfolg entfernt.

B. Bösartige Tumoren.

Sie werden viel häufiger als die gutartigen Neubildungen gefunden und bieten ein sehr trübes Bild. Die Erkennung ist schwierig, die Behandlung noch mehr.

Das Carcinom kommt als primäre Neubildung im Pankreas in verschiedenen Formen vor: als Adenocarcinom, scirrhöses, Gallert-, Riesenzellencarcinom. Meist bei Personen höheren Alters, aber auch bei jugendlichen ist es beobachtet (*Gross*). Nach der Einnähung epithelialer Cysten ist einige Male carcinomatöse Degeneration der Cystenwand entstanden.

Die Sarkome kommen seltener vor. *Guleke* berichtete (1911) über 28 Fälle. *Marxer* gibt an, daß die meisten Sarkome vom Lymphapparat ausgehen. Es ist bei Sarkomen einige Male zu Erweichungsherden in der Geschwulst gekommen, so daß die Tumoren als Cysten angesehen und eingenäht wurden (*Marxer, Martens, Ehrlich*).

Die Diagnose der malignen Geschwülste ist schwierig und unsicher; solange sie klein sind, können sie kaum erkannt werden. Die Unterscheidung zwischen der chronischen interstitiellen Pankreatitis und maligner Neubildung ist oft nicht möglich. Selbst nach der operativen Freilegung kann die Entscheidung zweifelhaft bleiben. Die Probeexcision und die mikroskopische Untersuchung würde Klarheit bringen, sie hat aber gewisse Gefahren und Nachteile. Der Drüsenkopf wird häufiger befallen als Körper oder Schwanz.

Ausfallssymptome sind meist nicht zu finden, sie können selbst dann fehlen, wenn scheinbar das ganze Drüsengewebe von der malignen Neubildung durchsetzt war. Die *Langerhans*schen Inseln scheinen sich sehr lange zu erhalten.

Schmerzen treten bisweilen auf in überaus heftiger Form infolge von Druck auf die Nervenknoten hinter der Drüse, aber charakteristisch sind sie nicht. Sie können auch fehlen oder nur in dumpfen Druckempfindungen im Oberbauch und Kreuzgegend bestehen.

Das Fühlen eines Tumors in der Pankreasgegend, dessen Lage in der oben beschriebenen Weise bestimmt wird, kann den Verdacht auf Carcinom erregen, insbesondere wenn er bei älteren Personen bemerkt wird und von schweren kachektischen Erscheinungen begleitet ist. Aber ob die gefühlte Schwellung ein Carcinom ist oder von chronischer Entzündung der Drüse herrührt, ist oft nicht zu erkennen.

Von den Carcinomen des Drüsenkopfes können frühzeitig, auch wenn die Neubildung noch klein ist, die Anzeichen der Gallenstauung ausgelöst werden. Der Ikterus erreicht dabei die höchsten Grade, nimmt einen gelbgrünlichen Farbenton an. Wenn dabei Zeichen von vorausgegangener Cholelithiasis fehlen, wenn ferner die Gallenblase als prall gefüllter, cystischer Tumor am rechten Rippenbogen zu fühlen ist, und wenn endlich die Gelbsucht ohne Kolikanfälle allmählich ansteigend aufgetreten ist, dann ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen Tumorverschluß der Gallenwege zu schließen (*Courvoisier, Terrier*). In etwa einem Viertel der Fälle kommen Ausnahmen vor. An welcher Stelle der Gallenwege der Tumor sitzt, ob im Choledochus oder in der Papilla duodeni oder im Pankreas, das ist nicht mit Sicherheit zu erkennen. Findet sich ein fühlbarer Tumor in der Gegend des Drüsenkopfes, dann bleibt noch die Frage offen, ob eine maligne Neubildung oder eine chronische Entzündung vorliegt. So sind der Erkennung und besonders der frühzeitigen, enge Grenzen gesetzt. Sind bereits die dem Pankreas anliegenden Lymphdrüsen erkrankt, dann ist eine radikale Entfernung des Übels nicht mehr möglich. Darauf hat schon *K. Franke* bei seinen Untersuchungen des Lymphapparates dieser Gegend hingewiesen.

Dem radikalen Eingriff, der Exstirpation des ganzen Pankreas, stehen sehr große Bedenken gegenüber. Die schweren Folgen, welche *Minkowskis* Experimente an Tieren gezeigt haben, und ferner die großen Schwierigkeiten der Abtrennung vom Duodenum, von den großen anliegenden Blutgefäßen, die Wiedereinpflanzung des Choledochus in den Darm, endlich die Unmöglichkeit, die regionären Lymphdrüsen mit fortzunehmen, lassen diese Operation nicht als aussichtsvoll erscheinen.

Eine von *Felix Franke* ausgeführte Operation kann nicht als Totalexstirpation angesehen werden.

Die bisher beschriebenen Operationen wegen maligner Pankreastumoren haben demgemäß nur in der Entfernung von Teilen des Organes bestanden, die von dem Tumor eingenommen waren. Nach den jetzigen Anschauungen hat aber ein solcher beschränkter Eingriff ohne Mitnahme der Lymphdrüsen kaum Aussicht auf dauernden Erfolg.

Es sind etwa 20 derartiger Operationen beschrieben; sie hatten eine erhebliche Mortalität, die Dauererfolge sind nicht günstig.

Die linke Hälfte der Drüse ist leichter zu exstirpieren als die rechte Hälfte mit dem Pankreaskopf. *Trendelenburg, Ruggi, Enderlen, Malthe* entfernten den linken Teil des Pankreas. Andere machten eine Querresektion aus der Drüse (*Bier, Ehrhardt, Finney*). Die getrennten Drüsenstücke können durch Naht vereinigt werden oder die Wundhöhle wird mit Gaze ausgefüllt und drainiert.

Am schwierigsten ist aus den oben angeführten anatomischen Gründen die Exstirpation des Drüsenkopfes, wo die Mehrzahl der malignen Neubildungen saß. *Desjardin* (1907), *Sauvé* (1908) haben (an Leichen) sehr komplizierte Methoden ausgearbeitet, um den Drüsenkopf mitsamt der Schlinge des Duodenums zu entfernen. Die Operation soll mehrzeitig ausgeführt werden wegen der Größe des Eingriffes. Der Choledochus muß in den Darm wieder eingepflanzt werden. *Kausch* hat (1912) wegen eines Papillencarcinomes in mehreren Sitzungen den Kopf in Verbindung mit der Duodenalschlinge entfernt, und den Rest des Pankreas mit dem Hauptgang in den Darm eingenäht. Der Kranke starb 9 Monate darnach an eitriger Cholangitis. Von besonderem Interesse ist es, daß die Einfügung des Drüsenstumpfes in den Darm völlig gelungen war, wie die Sektion zeigte. *v. Faykiss* sowie *Coffey* haben dies Verfahren bei Tieren ausgeführt. Es bleibt bei allen Teiloperationen die Gefahr, daß in dem zurückgelassenen Drüsenstück Geschwulstkeime bestanden und zum Rezidiv führen.

Nur in seltenen Fällen ist nach partieller Operation langdauernde oder Dauerheilung beobachtet, so von *Grekow* (Petersburg, persönliche Mitteilung) und von mir.

Grekow operierte am 29. April 1913 eine 39jährige Frau wegen Pankreastumor. Das entfernte Stück war 15 *cm* lang, 11 *cm* breit; der zurückgelassene Rest des Drüsenkopfes maß 3 : 1 *cm*. Die mikroskopische Untersuchung ergab Cylinderzellencarcinom (*Korowin*). Es erfolgte Heilung, die Patientin bekam längere Zeit hindurch Pankreon. Bis 1922 (9 Jahre nach der Operation) war kein örtliches Rezidiv aufgetreten. Das Befinden war gut geblieben; Zuckerausscheidung im Urin war nicht aufgetreten.

Der 2. Fall wurde von mir beobachtet. Ein 29jähriges Fräulein wurde (außerhalb) am 29. Dezember 1912 wegen einer vom linken Ende des Pankreas ausgegangenen Cyste operiert durch Einnähung, da die Exstirpation zu gewagt erschienen war. Es blieb eine mäßig, aber andauernd eiternde Fistel, die sie sehr belästigte, besonders wenn Verhaltungen eintraten. Der Tumor war zirka zweifaustgroß, etwas beweglich, lag größtenteils links von der Wirbelsäule, zwischen Magen und Kolon. 2. Oktober 1913 Auslösung der von einer Kapsel umgebenen Geschwulst, die im unteren am Pankreasgewebe festsitzenden Pole markige Beschaffenheit zeigte. Die Pankreaswunde wurde durch Nähte, Gazestreifen und Rohr versorgt. Glatte Heilung. Patientin hat seitdem geheiratet, zwei Kinder geboren und ist bis zur Zeit, 14 Jahre post operationem, gesund. Die mikroskopische Untersuchung der markigen Partien (Pros. Dr. *Koch*) ergab: Carcinom.

In dem letzteren Falle hatte die maligne Entartung die Geschwulstkapsel augenscheinlich noch nicht durchsetzt.

Wenn eine radikale Operation nicht mehr möglich ist, so können die quälendsten Erscheinungen, die Gallenstauung oder Kompression des Duodenums noch durch palliative Umgehungsoperationen zeitweise beseitigt werden, bei hochgradigem Ikterus durch Cholecystenterostomie, bei Duodenumverengerung durch Gastroenterostomie. Der Eingriff ist bei bestehender Cholämie nicht ungefährlich und die gebrachte Hilfe pflegt nicht lange anzuhalten, das Krebsleiden geht seinen Gang weiter. *Kehr* gab an, daß er in einzelnen Fällen Verlängerung des Lebens bis zu 2 Jahren gesehen habe. Doch sind das Ausnahmefälle. Bisweilen kann der Glücksfall eintreten, daß sich die Geschwulst nach der Operation doch als entzündlicher Art erweist (*Riedel*).

Literatur:

A. Gutartige Tumoren.

v. Beust, Virchows A. CCXIX, 191. — *Bionti*, Clinica chirurg. **1886**, Nr. 4. — *Cohn* (Tietze), Bruns' B. z. Chir. CXXVII, 177. — *Haberer*, Langenbecks A. f. kl. Chir. CXLVIII, 308. — *Heymann*, D. med. W. **1922**, 215. — *Körte*, D. med. Woch. **1909**, 49. — *Lorenz*, Wr. kl. Woch. **1921**, 28. — *Metzler*, Langenbecks A. f. kl. Chir. CXXXIV, 772. — *Polya*, Zbl. f. Chir. **1921**, 20, Orig.

B. Bösartige Tumoren.

Ältere Literatur bei *Körte*, D. Chir. Lief. 45d. Enke **1898**; außerdem *S. Gross* u. *Guleke*, *Heiberg*, *Riese*, *Krönlein* u. a.

Coffey, Ann. of surg. L. — *Desjardin*, R. de chir. **1907**, 27. — *Ehrhardt*, D. med. Woch. **1908**, 14. — *v. Favkiss*, Bruns' B. z. Chir. LXXXIX, 188. — *Franke Felix*, Langenbecks A. f. kl. Chir. LXIV, H. 2. — *Guleke*, Erg. d. Chir. IV. — *Kausch*, Bruns' B. z. Chir. LXXVIII, 430. — *Kehr*, Praxis der Gallenwegsoperation. **1913**. — *Kleinschmidt*, D. med. Woch. **1921**, Nr. 39. — *Marxer*, Langenbecks A. f. kl. Chir. CXXXV, 606. — *Sauvé*, R. de chir. **1908**, 27.

X. Pankreassteine.

Die Steinbildung im Ausführungsgange der Bauchspeicheldrüse ist im Vergleiche mit der Cholelithiasis ein seltener Vorgang. Jedoch ist sie in letzter Zeit häufiger gefunden worden, seitdem ihre Erkennung durch die Röntgenstrahlen mächtig gefördert worden und ihre operative Behandlung mit steigendem Erfolge in Angriff genommen ist, während sie vordem nur als pathologische Raritäten ein Interesse erregten.

Die Steinbildung geht vor sich im Ausführungsgang und in dessen Seitenästen; sie wird begünstigt durch Sekretstauung und katarrhalische Entzündung. Die Ausfällung von Kalkkarbonaten und -phosphaten führt zur Konkrementbildung. Die Pankreassteine geben im Röntgenbilde einen Schatten, unterscheiden sich dadurch von den meisten Gallensteinen. Sie kommen als Einzelsteine vor, aber nicht selten sind sie vielfach und erfüllen den Hauptgang wie dessen Nebenzweige.

Infolge der Lithiasis entsteht chronische interstitielle Pankreatitis, die zur Schrumpfung des Drüsengewebes führt. Absceßbildung sowie nekrotisierende Entzündungen sind mehrfach von den Steinen ausgegangen.

Meist erregen die Steine krampfartige, den Gallensteinanfällen sehr ähnliche Schmerzen, die nach linkshin ausstrahlen und sich dadurch von den letzteren unterscheiden. Es ist bei den Schmerzen stets zu erwägen, ob sie nicht von benachbarten Organen, Gallenwegen, Magen-Duodenal-Geschwüren, Erkrankungen des Kolon ausgegangen sein können, denn an und für sich sind sie nicht charakteristisch. Sie können auch fehlen oder nur in geringerer Stärke auftreten. In einigen Fällen sind Steine mit dem Kot abgegangen.

Eine völlige Absperrung des Drüsensaftes kommt selten zu stande, da bei Verstopfung des einen Ganges der Nebengang stellvertretend für den Abfluß eintreten kann.

Aus dem gleichen Grunde sind Ausfallserscheinungen der charakteristischen Drüsenfermente nur selten zu beobachten. Durch die Einführung der Duodenalsonde (*Einhorn*), verbunden mit Ätherinjektion (*Katsch*) kann die Absonderung der Drüse geprüft werden. Ferner ist die Untersuchung auf Diastase und Lipase im Serum und Urin sowie die Beobachtung des Blutzuckerspiegels nach Zuckerbelastung zur Diagnose heranzuziehen. Der Nachweis von Zucker im Urin ist nicht als entscheidendes Zeichen anzusehen (*Heiberg*).

Durch die Betastung des Bauches wird das Vorhandensein von Steinen im Pankreas nur selten zu erkennen sein, da die Drüse in vielen Fällen geschrumpft, verkleinert ist. Bei akuten Entzündungen oder Eiterungen könnte eine Anschwellung fühlbar werden.

Ikterus kann infolge von Steinen im Pankreas vorkommen durch seitliche Kompression des Gallenganges; er kann aber auch auf gleichzeitig bestehender Cholelithiasis beruhen, ist also an sich kein charakteristisches Zeichen.

So ist die Diagnose vor der Entdeckung *Röntgens* selten und meist nur vermutungsweise gestellt worden (*Lichtheim, Minnich, Fleiner, Holzmann, Einhorn*). Erst die Röntgenstrahlen haben Licht in dies dunkle Kapitel wie in so viele andere Erkrankungen gebracht (*Assmann, Pförringer* u. a.). Die Steine heben sich als dunkle Schatten ab, aber die Deutung des Befundes auf dem Röntgenbilde ist auch hier keineswegs einfach und zweifelsfrei, es können mancherlei Fehler dabei unterlaufen. Zu Verwechslungen geben Anlaß: verkalkte Lymphdrüsen im Mesenterium, Venensteine, ein verkalktes Aneurysma der Arteria lienalis (*Pentz*), abnorm gelagerte Gallensteine bei Verziehung der Gallenblase, Verkalkungen in den unteren Rippenknorpeln (*Friedrich* und *Pflaumer*). Alle diese Vorkommnisse sind bei der Deutung in Betracht zu ziehen.

Die Behandlung kann nur in der Entfernung der Steine auf operativem Wege bestehen. *Pentz* empfahl Pilocarpininjektion zur Anregung der Pankreassekretion und dadurch bewirkte Ausschwemmung des Steines. Einige Male hat die Pankreatolithiasis zur Absceßbildung mit Aufbruch nach außen und Entleerung von Steinen geführt (*Capparelli,* 1883). In dem letzten Jahrzehnt haben sich die Operationen infolge der verbesserten Diagnose vermehrt, so daß *Schmieden* (1927) bereits 11 mit Erfolg ausgeführte Eingriffe zusammenstellen konnte. Ich fand in der Literatur 14 operierte Fälle, von denen nur einer gestorben war. Wenn man die weiter unten angeführten 3 Fälle von Stein und Carcinom mitrechnet (*Perman, Hartig*), so ergäben sich 17 Fälle von Stein-

operationen mit einem operativen Todesfall. (Es mögen sich diese zum Teil mit den von *Schmieden* gesammelten decken, so daß die Zahlen nicht einfach zusammengezählt werden können.)

Der Zugangsweg zur Entfernung der Steine richtet sich nach dem Sitz derselben. Aus dem Kopfteil der Drüse wurden Steine extrahiert bei Gelegenheit von Gallensteinoperationen, einige Male durch transduodenale Incision (*M. Robson, Lisanti, Moynihan*), durch Incision von vornher (*Gould*), durch Mobilisierung des Duodenums und Aufklappung medianwärts (*Orth, Lacouture*). Wenn die Steine im Körper oder Schwanzteil der Drüse liegen, so ist diese am Boden der Bursa omentalis freizulegen und zu inzidieren (*Link, Mráz*) oder nach Hochschlagen des Netzes mit dem Colon transversum durch das Mesocolon transversum hindurchgehend (*Hartig*). Die Verhältnisse liegen günstig, wenn nur ein größerer Stein vorhanden ist, schwierig dagegen, wenn zahlreiche im Hauptgange und in den Nebenästen zerstreute kleine Konkremente gefunden werden, deren Entfernung aus den engen Seitenästen beschwerlich und unsicher ist, so daß leicht Reste zurückbleiben können. Auch Rezidive durch Neubildung von Steinen ist nicht ganz auszuschließen (*Rosenstein*).

Das Steinlager ist in den Fällen mit entzündlichen Erscheinungen durch Gazestreifen und Rohr zu sichern, bei aseptischen Verhältnissen kann die Wunde durch Nähte zusammengezogen werden. Jedoch ist auch in solchen Fällen die Drainage der Sicherheit halber beizufügen.

Von ungünstiger Bedeutung ist die Verbindung von Stein mit Carcinom des Pankreas. *Perman* teilt zwei derartige von ihm operierte Fälle mit und berichtet über zehn weitere aus der Literatur gesammelte. *Hartig* wie *Opitz* beschrieben je einen Fall. Die Excision der Steine gelang (*Perman, Hartig*), aber das Carcinom führte nach einigen Monaten zum Tode. Es ist hier wie beim Gallenblasencarcinom die Frage aufzuwerfen: entstand das Carcinom infolge der dauernden Reizung durch den Stein oder waren umgekehrt die Steine sekundäre Folgen des Carcinomes? Die erstere Annahme erscheint mir, folgend der *Virchow*schen „Reiztheorie", als die wahrscheinlichere. *Friedrich* konnte in einer Pankreascyste röntgenologisch Steinbildung nachweisen.

Literatur:

Für die älteren Fälle *Körte V.*, D. Chir. Lief. 45d. Enke **1898**; ferner *Heiberg, Gross* und *Guleke, Robson-Moynihan, Riese, Schmieden.*

Einhorn, Berl. kl. Woch. **1916**, S. 110. — *Friedrich* u. *Pflaumer*, Langenbecks A. f. kl. Chir. **1926**, CXLIII, H. 4. — *Hartig*, Med. Kl. **1916**, Nr. 23. — *Mayo Robson*, Berl. kl. Woch. **1908**, Nr. 4 u. 7. — *Mráz*, Zbl. f. Chir. **1926**, Nr. 51, Orig. — *Orth*, Zbl. f. Chir. **1927**, Nr. 20, Orig. — *Perman*, Acta chir. scandin. Vol. 61, Fasc. 1. — *Pentz*, D. med. Woch. **1923**, Nr. 6, 178.

XI. Verletzungen des Pankreas.

Die Lage des Organes an der Rückseite der Bauchhöhle, gedeckt durch den vorliegenden Magen, Kolon, rechten Leberlappen, unteren Rippenbogen, bringt es mit sich, daß Verletzungen desselben nicht häufig sind. Auf der anderen Seite führt die nahe Nachbarschaft mit den genannten Organsystemen, zu denen noch die Gallenwege, die Milz und die großen Gefäße in seiner Umgebung

hinzutreten, dazu daß gefährliche Nebenverletzungen sehr häufig vorkommen und die Heilungsmöglichkeiten stark einschränken oder aufheben.

Isolierte Pankreasverletzungen sind also in der Minderzahl. Durch Leichenversuche konnte ich feststellen, daß unter Umständen, bei ausgeprägter Senkung des Magens und des Kolons, die Drüse oberhalb der kleinen Magenkrümmung oder in dem Raume zwischen Magen und Kolon nur vom kleinen Netz oder vom Ligamentum gastrocolicum bedeckt ist, so daß sie in solchen Fällen durch von vorn eindringende Stich- oder Schußverletzungen für sich allein betroffen werden kann ohne Verwundung anderer Organe. Auch die Größe und die Lage des rechten Leberlappens ist von Einfluß darauf. Bei von rückwärts, seitlich oder schräg von oben nach unten erfolgenden Verwundungen ist die Mitverletzung benachbarter Organe in der Regel zu erwarten.

Sodann ist von entscheidendem Einfluß die Stärke der einwirkenden Gewalt und der Grad der Zerstörung, welche diese an dem Drüsengewebe angerichtet hat. Leichtere subcutane Quetschungen führen zu kleinen Einrissen und zum Austritt von Drüsensekret unter den Bauchfellüberzug oder wenn auch dieser verletzt ist, in die Umgebung des Pankreas. Die reizende Einwirkung des Sekretes führt dann zu abgekapselten blutig-serösen Ergüssen, die als peripankreatische Pseudocysten bereits oben beschrieben sind. Wenn der nichtaktivierte Pankreassaft in die freie Bauchhöhle eindringt, so ruft er ein seröses oder serös-blutiges Exsudat hervor, das zunächst steril ist, aber leicht bakteriell infiziert werden kann. Fettgewebsnekroseherde treten erst hervor, wenn aktivierter Saft in die Lymphspalten übergetreten ist.

A. Subcutane Pankreasrupturen.

Stärker einwirkende stumpfe Gewalten, wie Stoß, Schlag, Quetschungen durch Überfahrungen, die den Oberbauch treffen, pressen das Pankreas gegen die Lendenwirbelsäule an, und können dasselbe scharf, wie mit einem Messer geschnitten, durchtrennen. Es folgen auf derartige Unfälle zunächst die Erscheinungen des allgemeinen Schockes, dieser und daneben die brettharte Spannung der Bauchmuskeln (*S. Cooper, Trendelenburg*) zeigen an, daß eine Verletzung von Baucheingeweiden erfolgt ist und geben die Indikation zu chirurgischem Eingreifen ab. Welches Organ betroffen ist oder ob mehrere, das ist zunächst nicht zu entscheiden. Einen gewissen Anhalt zu der Annahme einer Pankreasverletzung gibt die geschilderte Art des verletzenden Vorganges. *Noguchi* hat zuerst auf die Vornahme der *Wohlgemuth*schen Probe auf Diastase im Serum und im Urin bei Verletzungen hingewiesen. Die Probe ist in kurzer Zeit ausführbar und kann bei positivem Ausfall die Diagnose erhärten. *Kubota* fand bei Tierversuchen, daß der Übertritt von diastatischem Ferment sehr bald nach der Verletzung eintritt.

Es ist jedoch daran festzuhalten, daß die charakteristischen Erscheinungen einer subcutanen Bauchverletzung an sich einen Eingriff erfordern, auch ohne daß eine Verletzung des Pankreas nachweisbar ist. Denn es liegen in seiner Nachbarschaft mehrere Organe, deren Verletzung alsbald chirurgisch behandelt werden muß. Es besteht also nicht die Notwendigkeit, durch diagnostische Unter-

suchungen Zeit zu verlieren. Die Operation muß möglichst bald nach der Verletzung erfolgen. Es folgt unmittelbar auf diese eine Latenzzeit von einigen Stunden, nach deren Ablauf dann die entzündlichen Symptome einsetzen. Je mehr Zeit verstreicht bis zu dem Eingriff, desto ungünstiger werden die Aussichten auf Erfolg.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle durch einen hinreichend langen Bauchschnitt in der Mittellinie, wird zunächst das ergossene Blut und das seröse Exsudat entfernt und dann die Untersuchung der Bauchorgane vorgenommen. Die für Pankreasschädigungen charakteristische herdweise Fettgewebsnekrose fehlt bei Frühfällen; sie tritt erst später in Erscheinung und ihr Vorhandensein lenkt die Aufmerksamkeit sofort auf das Pankreas hin. Wenn die Bauchspeicheldrüse quer durchtrennt ist und Entzündungserscheinungen noch fehlen, kann die glatte Wunde durch Nähte geschlossen werden. *Garré* hat 1905 die Naht zuerst mit Erfolg ausgeführt, später sind ihm viele darin gefolgt. Eine Sicherung der Nahtstelle durch Gazestreifen und Rohr gegen Nachsickern von Sekret ist in der Regel beizubehalten (*Haberer*). Eine vorübergehende Fistelbildung von kürzerer oder längerer Dauer folgte nach den mit Tamponade behandelten Verletzungen häufig. Die Diätbehandlung *Wohlgemuths* ist stets zunächst dagegen zu versuchen.

Wildegans, bei dessen Kranken noch eine Magenwunde und ein Leberriß zu versorgen war, hat der Magennaht wegen auf Drainage verzichtet und den Leib geschlossen mit gutem Erfolge; ebenso verfuhr *Heinz.* Bei nicht mehr frischen Fällen oder bei ausgedehnter Gewebszertrümmerung wird man besser zur Tamponade schreiten. Stets ist die Umgebung nach Nebenverletzungen abzusuchen. Einrisse an der Leber, Duodenum, Magen, Milz können gleichzeitig bestehen und erfordern entsprechende Versorgung.

Die Zahl der operierten Fälle hat sich in den letzten Jahrzehnten sehr vermehrt. *Guleke* sammelte 30 isolierte Pankreasrupturen, 23 davon wurden operiert mit Heilung in 15 Fällen; 8 starben trotz Operation, die nichtoperierten gingen sämtlich zu grunde. *Schmieden* hat aus 8 Jahren 62 Pankreasverletzungen zusammengestellt, darunter waren 20 isolierte. Von 14 Querrupturen genasen nach Operation 10, während 4 jenseits von 24 Stunden post trauma Operierte starben. Von 42 mit anderweitigen Verletzungen komplizierte Verwundungen des Pankreas kamen 16 zur Heilung, 26 starben. Das zeigt den großen Einfluß, den Nebenverletzungen auf den Ausgang ausüben.

B. Offene Verletzungen des Pankreas.

Bei den mit offener Bauchwunde verbundenen Verletzungen des Pankreas ist die Indikation zum Eingriff ohneweiters gegeben, seitdem es zum Gesetz geworden ist, bei jeder derartigen Verwundung die Bauchhöhle breit zu eröffnen, um etwaige Organbeschädigungen zu erkennen und zu versorgen. Welches der Bauchorgane verletzt ist, kann man vorher nicht immer mit Sicherheit erkennen. Der Sitz der Bauchwunde gibt einen gewissen Anhalt; so wird man bei Wunden oberhalb der Nabellinie stets an die Möglichkeit einer Pankreaswunde denken und demgemäß verfahren müssen. Die an sich seltenen

offenen Pankreasverletzungen kamen relativ am häufigsten vor bei Schußverletzungen. Wie die Erfahrungen aus dem Weltkriege gelehrt haben, waren sie in der Regel mit schweren Nebenverletzungen benachbarter Organe verbunden und ergaben deshalb eine sehr ungünstige Prognose. Reine Durchschüsse des Pankreas waren sehr selten. 8 Fälle fand ich als geheilt oder doch „in Heilung abtransportiert" angegeben. Darunter war nur ein isolierter Durchschuß (*Enderlen*), die andern hatten Nebenverletzungen; teilweise schwerer Art. Über Friedensschußverletzungen berichteten *Luxembourg, M. Borchardt* u. a.

Die herdweise Fettgewebsnekrose wurde bei Frühfällen nicht gefunden. Die Blutung aus dem Drüsengewebe war meist nicht erheblich; stärker und oft unmittelbar tödlich war sie bei Nebenverletzungen blutreicher Organe. Die Behandlung der Schußwunden besteht in Stillung der Blutung durch Unterbindungen oder Umstechungen und in Gazeeinlegung mit Drainage. Als Spätfolgen wurden peripankreatische Eiterungen und sekundäre Cystenbildung beobachtet. *Rochs* sah einer Granatsplitterverwundung nachfolgend Induration des Pankreas und Coma diabeticum auftreten. Akute Pankreasnekrose ist nach Verwundungen vorgekommen.

Noch seltener als die Schußverletzungen sind die durch Stich hervorgerufenen. *Küttner* verschloß eine solche am Pankreas und am Magen durch Naht und Tamponade; ähnliche Fälle teilten *Hildebrand* und *Fowelin* mit.

Von Interesse sind die Untersuchungen *Kubotas* (Japan) über den Querriß des Pankreas an Hunden. Er stellte fest, daß die Verletzung im Hungerzustande der Tiere bedeutend günstigere Aussichten bietet als im Verdauungszustande der Drüse. Bezüglich der Nahtausführung fand er, daß beim nüchternen Zustande das Drüsengewebe mitgefaßt werden kann, daß aber bei der im Verdauungszustande befindlichen Drüse der Nahtfaden in das Drüsengewebe nicht eindringen soll, weil darnach der Pankreassaft in die Stichkanäle eindringt und Eiterung verursacht. Bei frischen Fällen hält er Bauchschluß, bei älteren Gazetamponade für richtig. Die Diastase trat im Urin schon nach 1 Stunde auf, der Gehalt steigt dann an, kehrt nach 5—12 Tagen zur Norm zurück. Die nach dem 3. oder 4. Tage entstehende Pankreasfistel schloß sich von selbst in ca. 4 Wochen. In vielen Fällen fand er Glykosurie am 1. Tage, die dann in 5—10 Tagen schwand. Nach der Naht des Querrisses der Drüse fand er in einem Falle den Hauptausführungsgang blind endigend in der Narbe, das distale Stück der Drüse war entartet. Die Untersuchungen *Kubotas* geben mehrfache wichtige Fingerzeige für die Behandlung der doch nicht allzuhäufig vorkommenden Pankreasruptur.

Literatur:

Gross und *Guleke, Heiberg, Körte, Schmieden* l. c. s. oben.

Borchardt M., Berl. kl. Woch. **1904**, Nr. 3 u. 4. — *Garré,* Bruns' B. z. Chir. **1905**, XLVI — *Heineke,* Langenbecks A. f. kl. Chir. LXXXV. — *Heinz,* Zbl. f. Chir. **1926**, S. 2424. — *Hohmeyer,* M. med. Woch. **1907**, 41. — *Körte* in v. Schjerning, Erfahrungen aus dem Weltkrieg. II, 88. — *Kubota,* Mitt. d. med. Fakultät Kyushu **1924**, IX, 2. — *Küttner,* Bruns' B. z. Chir. XXXII, 244. — *Lehrnbecher,* Bruns' B. z. Chir. CXXXII. — *Luxembourg,* D. Zt. f. Chir. CXVII, 284. — *Nast-Kolb,* Bruns' B. z. Chir. CXXVII, 462. — *Noetzel,* Langenbecks A. f. kl. Chir. CXII, 157. — *Noguchi,* Langenbecks A. f. kl. Chir. XCVIII, 2. — *Wildegans,* Langenbecks A. f. kl. Chir. CXXII, 2.

XII. Lageveränderungen des Pankreas.

Verschiebungen der Lage des Pankreas sind infolge der Anheftungen an die Rückwand der Bauchhöhle und der innigen Verbindung mit dem Duodenum (s. Kapitel II) nur beim Vorhandensein von pathologischen Zuständen

möglich. Untersuchungen an Leichen haben mir niemals eine nennenswerte Verschieblichkeit des Hauptteiles der Drüse ergeben, nur der Schwanz derselben kann eine geringe Beweglichkeit aufweisen.

Bei sehr großen Hernien ist ein Herabsinken des Duodenums mit dem Pankreas beobachtet (*Chiari,* Inguinalhernie, *E. Rose,* großer Nabelbruch). In angeborenen Nabelschnurhernien und in Zwerchfellhernien ist dasselbe in Verbindung mit Colon transversum und Duodenum angetroffen, einmal in einer Invagination in das Kolon (*Baud,* angeführt bei *Körte*). Bei einer abnormen Mesenterialbildung am Duodenum sah *Melchior* Beweglichkeit des Pankreas.

Ferner kann durch den Zug umfangreicher Geschwülste am Pankreas eine Verschieblichkeit zu stande kommen, die für gewöhnlich den retroperitonealen Organen und den von diesen ausgegangenen Cysten oder festen Geschwülsten nicht zukommt. Das Gewicht einer beweglichen und vergrößerten Milz kann den linken Endteil der Drüse mit sich ziehen und abwärts verlagern.

Der Vorfall des Drüsenschwanzes durch Bauchwunden ist einige Male angegeben — aber es sind dabei Verwechslungen mit Netzklumpen vorgekommen. Nur bei 2 der 9 beschriebenen Fälle ist durch mikroskopische Untersuchung oder durch Sektion die Diagnose gesichert worden. Die Behandlung des frischen Vorfalles besteht in der Rücklagerung nach Versorgung etwaiger Verletzungen. des Drüsengewebes. Bei später zur Behandlung kommenden Fällen mit stärkerer Zertrümmerung oder Verschmutzung des vorgefallenen Stückes, ist das Liegenlassen desselben mit Gazeumhüllung zweckmäßiger.

Literatur: *Körte,* D. Chir. Lief. 45d. Enke 1898. — *Melchior,* D. Zt. f. Chir. 1924, CLXXXVI, 41 u. Langenbecks A. f. kl. Chir. CXXVIII, 16.

Der Altersstar, seine Pathogenese und seine nichtoperative Behandlung.

Von Prof. Dr. **A. Siegrist,** Direktor der Universitäts-Augenklinik, Bern.

Mit 5 Abbildungen im Text.

Daß es sich beim Altersstar um eine Trübung des Krystallkörpers, d. h. der Linse, handle, ist uns erst durch die Beobachtungen und Lehren des Pariser Arztes *F. R. Quarré* (1642) und seines Landsmannes und Fachgenossen *Remigius Lasnier* bekannt geworden. Wiederholt hatte der letztere beobachtet, daß er nicht ein vor der Linse befindliches Häutchen zur Seite geschoben, sondern die Krystallinse selber vom Throne gestoßen habe (1651).

Zu den Begründern der neuen Starlehre gehört auch *Werner Rollfinck,* der berühmte Jenenser Anatom des XVII. Jahrhunderts, welcher als erster 1656 den Sitz des Stares in der Linse anatomisch nachgewiesen hat.

Die neue Lehre hatte schwere Kämpfe um ihre Anerkennung zu bestehen. Erst 1708 hat auch die Pariser Akademie, nachdem sie 3 Jahre lang sich mit der Prüfung dieser Frage abgegeben, ihr rückhaltlos zugestimmt.

Im Altertum tritt eine Starlehre erst auf in den Schriften von *Cornelius Celsus*[1] (5 v. Chr.). *Celsus* schildert den Star folgendermaßen:

„Entweder infolge einer inneren Krankheit oder einer äußeren Verletzung setzt sich eine Feuchtigkeit an unterhalb der beiden oberen Augenhäute, da, wo nach meiner Auseinandersetzung ein leerer Raum sich findet (d. h. in der Pupille). Diese Feuchtigkeit erstarrt allmählich und tritt der inneren Sehkraft hindernd in den Weg."

Diese Lehre über das Wesen des Stares blieb im großen ganzen unverändert bestehen das ganze Mittelalter hindurch, bis die genannten französischen Ärzte, gestützt auf ihre Beobachtungen, den Sitz des Stares in die Linse selbst verlegten.

Der Name Katarakt = Wasserfall stammt aus dem Mittelalter. Er fußt auf der erwähnten irrigen Auffassung, daß der Star durch Herabsteigen von Wasser im Gebiete der Pupille entstehe; daher auch noch der Name Aquae descensus, Hypochysis oder Hypochyma, d. h. Untergießung oder Suffusio. Das Wort Star bedeutet wohl Starre, aber nicht Starre im Sinne des starren Blickes, sondern Starre der vermeintlichen Ausschwitzung in der Pupille. Star ist also die wörtliche Übersetzung von Humor indurescens = erstarrende Flüssigkeit.

Die anfängliche Behandlung des Stars war eine operative. Sie bestand darin, daß die geronnene Masse durch eine in das Auge eingeführte Nadel nach unten

versenkt wurde. Diese Staroperation wurde bis zur Mitte des XVIII. Jahrhunderts geübt. 1785 wurde von *v. Wilburg* an Stelle der altehrwürdigen Niederdrückung die sog. Rücklagerung (Reklination) gesetzt. Erst durch *Jacques Daviel* und *Albrecht v. Graefe* wurde die Extraktion der trüben Linse eingeführt.

Hand in Hand mit diesen direkt das Auge angreifenden operativen Maßnahmen zur Beseitigung des Stares gingen von altersher alle möglichen, teils operativen, teils medikamentösen Behandlungsmethoden. Die antike Ophthalmologie versuchte an erster Stelle, das Zuströmen der Starmaterie zum Augapfel zu verhindern, indem sie verschiedene Kopfgefäße durchschnitt oder durchbrannte (Gefäße des Hinterkopfes und speziell der Schläfengegend); dann wurden auch weniger blutreiche und eingreifende Methoden versucht, wie Aderlaß, Blasenpflaster oder Schröpfköpfe. Auch energische Abführmittel, Mund- und Gurgelwässer sollten den Schleimfluß aus dem Kopfe zu den Augen verhindern.

Die Gerinnung der einmal ausgeschiedenen Flüssigkeit suchte man durch zahlreiche, oft ganz unglaubliche und abenteuerliche Mittel, die zum größten Teile auf rohem Empirismus oder grobem Aberglauben beruhten, zu verhindern. So stellten die Galle der verschiedensten Tiere, der Speichel, besonders der nüchterne, der Honig, Frauenmilch, Meconium des Kindes, der Urin eines noch unschuldigen Kindes, geröstete Vipern, Schwalbenhirn beliebte Starmittel dar. Von den Pflanzen wurde vor allem dem Fenchel, der Myrrhe, dem Schellkraut, dem Schierling, dem Pfeffer und dem Safte der Anagallis, letzterem wohl wegen seiner mydriatischen Wirkung, heilsame Kraft gegen den Star zugeschrieben.

Während man sich im Altertum und Mittelalter hauptsächlich mit der Lokalisation und dem Wesen des Altersstares beschäftigte und über die Genese des Stares nur vage und phantastische, auf Aberglaube und Mystik aufgebaute Vermutungen hegte, begann man in der neueren Zeit doch mehr und mehr die Stargenese auf wissenschaftliche Weise zu erforschen. Nach jahrhundertelangen Irrungen hatte man endlich gelernt, in welchen Teil des Auges der Altersstar zu lokalisieren sei und worauf er beruhe, nun regte sich allmählich auch der Wunsch, zu erfahren, welche schädigenden Einflüsse ihn hervorrufen.

Mit den verschiedenen wissenschaftlichen Theorien über die Pathogenese der Cataracta senilis, welche die neuere Zeit charakterisieren, sproßte gleichzeitig von neuem die Hoffnung empor, eines Tages den Altersstar ohne Operation heilen oder doch wenigstens in seiner Entwicklung aufhalten zu können. Diese Hoffnung regte zu den mannigfachsten Versuchen an.

Die neue Zeit beginnt für die Erforschung der Stargenese mit *Otto Becker*[2] (1877), dem wir die erste wissenschaftliche Theorie über die Entstehung des Altersstares verdanken. Man kann die Anschauungen *Beckers* kurz folgendermaßen zusammenfassen:

„Die Startrübung beruht auf einer Ernährungsstörung der Linse. Die Ernährungsstörung ist entweder auf einen ungleichmäßigen und allzu intensiven Sklerosierungsprozeß des Kernes der Linse zurückzuführen, welchem von der

Norm abweichende chemische Vorgänge zu grunde liegen, oder die Ernährung wird durch abnorme Zusammensetzung der die Linse umgebenden Flüssigkeiten gestört."

Die Ursache des Altersstares liegt also bald in der Linse selbst, bald in der umgebenden Flüssigkeit, für deren schädliche, abnorme Zusammensetzung entweder die gestörten Sekretionsorgane des Auges oder die pathologisch veränderten Körpersäfte angeschuldigt werden müssen.

Das Wesentliche ist für *Becker* wie auch für *Deutschmann*[3], der sich den *Becker*schen Anschauungen anschloß, die unregelmäßige Sklerose des Linsenkerns. Während aber *Becker* den Starprozeß als eine rein physiologische Alterserscheinung ansah, dem keiner entgeht, der alt genug wird, liegt nach *Deutschmann* der Cataracta senilis nicht ein physiologischer, sondern ein pathologischer Linsentod zu grunde.

Neue Gesichtspunkte brachte die Lehre von *Schön*[4] in die Starforschung. *Schön* führte 1889 die Entstehung und Entwicklung des Altersstares auf die übermäßige Anstrengung des Akkommodationsapparates zurück, wie sie speziell bei ungenügend korrigierten Übersichtigen, Weitsichtigen und Astigmatikern gefunden wird. Nach der *Schön*schen Akkommodationstheorie werden bei Akkommodationsüberanstrengung die vorderen und mittleren Zonulafasern stärker angespannt, wobei es zu Faltenbildung der Linsenkapsel und zu Wucherungsvorgängen der Kapselepithelien kommt (beginnender Äquatorialkatarakt). Nach *Schön* handelt es sich also bei der Genese des Altersstares um rein mechanische Momente.

Während die *Schön*sche Theorie niemals eine gewisse Anerkennung fand, da sie sich auf einer allgemein als unrichtig geltenden Akkommodationstheorie aufbaute, und weil sie, wie verschiedene Autoren behaupteten, mit den Tatsachen gar nicht übereinstimmte, herrschte die *Becker*sche Theorie 40 Jahre lang unbeschränkt, bis *Hess* und *Römer* sie gleichzeitig mit ihrer neuen Auffassung über die Entstehung des Altersstares heftig angriffen.

Nach *Hess*[5] ist der Altersstar auf Störungen im ganzen Organismus zurückzuführen und kann nicht rein mechanisch aus lokalen Ursachen, d. h. aus einer noch völlig unbewiesenen pathologischen Kernschrumpfung, erklärt werden. Bei einer ganzen Anzahl experimenteller Starformen fand *Hess* als erste anatomisch nachweisbare Veränderungen einen mehr oder weniger ausgedehnten Zerfall der Vorderkapselepithelien und Degenerationsvorgänge in den äußersten Teilen der Linsenrinde. Die Entstehung dieser verschiedenen Starformen erklärt sich *Hess* dadurch, daß Schädlichkeiten mannigfachster Art von außen, d. h. vom Kammerwasser her, in die Linse eindringen, zunächst die Epithelzellen der Vorderkapsel zerstören und dann die subcapsulären Rindenteile zur Degeneration und zur Trübung bringen. Gestützt auf die genannten mannigfachen Beobachtungen bei zahlreichen experimentellen Starformen behauptete nun *Hess*, ganz im Gegensatz zu allen bisherigen Anschauungen und Feststellungen, daß auch

der gewöhnliche Altersstar durch Schädlichkeiten, die von außen in die Linse eindringen und vorerst die Kapselepithelien, dann die vordersten Corticalschichten lädieren, entstehe. Kurz und gut, *Hess* behauptete, daß der Altersstar, ganz gleich wie die verschiedenen experimentellen Starformen subcapsulär, nicht supranucleär, wie man bisher annahm, beginne.

Die *Hess*sche Theorie von der Pathogenese der subcapsulären Alterskatarakt bildete für *Römer* den Ausgangspunkt zu dem Versuche, die vermutete schädigende Substanz im Organismus mit Hilfe der Methoden der Immunitätsforschung kennenzulernen.

Die Cataracta senilis ist nach *Römer*[6] nicht eine einfache Alterserscheinung. Diese bequeme aber fatalistische Art, den Altersstar aufzufassen, konnte *Römer* nicht befriedigen. Nach ihm stellt der Altersstar eine Giftwirkung auf die Linse dar. Diese Gifte sind Zellgifte (Autotoxine). Sie entstehen bei der senilen Metamorphose des menschlichen Organismus infolge von Störungen des intermediären Stoffwechsels, werden von den Linsenzellen verankert und üben auf dieselben specifisch toxische Wirkungen aus, so daß hierdurch das Bild des Altersstares entsteht.

Die *Römer*sche Auffassung von der Pathogenese des Altersstares ist selbstverständlich an verschiedene Bedingungen geknüpft:

1. Diese Zellgifte (*Römer* nennt sie Cytotoxine) müssen eine specifische Affinität zur Linse besitzen.

2. Der Ciliarkörper, der nach den *Römer*schen Untersuchungen die Eigenschaft hat, solche Autocytotoxine zurückzuhalten (*Römer*sches Gesetz der Cytotoxinretention), wird im Alter bei gewissen Personen defekt und für Cytotoxine durchlässig. Diese Durchlässigkeit ist nach *Römer* eine Folge senil-degenerativer Vorgänge im Gebiete des Corpus ciliare.

Römer hat nun in zahlreichen eingehenden und sehr sorgfältigen Untersuchungen und mit allen der damaligen Immunitätsforschung zur Verfügung stehenden Mitteln seine Theorie zu begründen versucht. Dieser Versuch ist aber, wie wir aus den bald folgenden Arbeiten von *Schirmer*[7] und dessen Schülern, *Wissmann*[8] und *Börnstein*[9], dann aber vor allem von *Salus*[10] ersehen können, nicht geglückt. Die *Römer*sche wie die *Hess*sche Theorie bauen sich zudem noch auf den subcapsulären Altersstar auf. Nach den klaren und unzweideutigen Untersuchungen von *Vogt*[11] beginnt aber der Altersstar, wie man bis auf *Hess* auch allgemein annahm und glaubte, gar nicht subcapsulär, sondern er beginnt in der großen Mehrzahl der Fälle in den tieferen Rindenschichten, also supranucleär. Mit dieser mittels der Spaltlampe sichergestellten Tatsache fällt die Grundlage der *Hess-Römer*schen Theorie.

In der Zwischenzeit haben auch zahlreiche Forscher versucht, das Sonnenlicht, besonders die ultravioletten Strahlen desselben, für die Genese des Altersstares direkt oder indirekt verantwortlich zu machen, aber auch diese Auffassung konnte einer ernsten Kritik und ernsten experimentellen Untersuchungen nicht standhalten.

Die verschiedenen bisher mitgeteilten Theorien über die Pathogenese des Altersstares haben der nichtoperativen Startherapie neue Anregungen gegeben.

Wer den ultravioletten Strahlen des Sonnenlichtes einen wesentlichen Einfluß auf die Stargenese beimaß, verlangte Schutzgläser gegen ultraviolettes Licht, wie Fieuzal-, Enixanthos-, Hallauer- und schließlich Euphosgläser von *Schanz*. Zum Schutze gegen den Altersstar, das scheint heute sicher zu sein, brauchen wir die genannten Gläser in keiner Weise, da der Altersstar nichts mit der Wirkung von ultravioletten Strahlen zu tun hat.

Schön und seine Schüler verlangen zum Schutze gegen Altersstar oder gegen die Progression desselben genaue Korrektur der Hypermetropie, des Astigmatismus und vor allem der Presbyopie. Aber auch mit dieser Maßnahme kann der Star nicht wirksam bekämpft werden, da die *Schön*sche Startheorie sich als unrichtig erwiesen hat.

Die Ansichten über die Stargenese, welche gegen Ende des XIX. Jahrhunderts herrschten und die den Altersstar zurückzuführen suchten auf eine unregelmäßige Schrumpfung des Linsenkernes, verursacht durch konstitutionelle Störungen, vor allem durch senile Gefäßveränderungen (Carotisatherom, Arteriosklerose mit Blutdruckerhöhung, chronische, vielleicht auch auf Arteriosklerose beruhende Nierenaffektionen u. s. w.) legten es nahe, das Jod, welches längst als Resorbens, als Mittel gegen Arteriosklerose bekannt und geschätzt war, auch gegen den Altersstar anzuwenden. Nach dem Vorgange von *Badal*[12] und später von *v. Pflugk*[13] wurde Jod allein oder mit anderen Mitteln, wie Dionin, in Collyrienform oder in Form von subconjunctivalen Injektionen, von zahlreichen Ophthalmologen bei beginnendem Star, von einigen selbst bei vollentwickelter Katarakt, angeblich mit bestem Erfolge angewandt, und auch heute noch ist Jod, in irgendeiner Form, wohl immer noch das gebräuchlichste Mittel, um auf nichtoperative Weise den Altersstar zu bekämpfen. Wenn man aber die Resultate, welche von den verschiedensten Forschern mit dieser Jodtherapie erzielt wurden, vergleicht mit dem Verhalten einer größeren Anzahl von nicht behandelten Staren (*Schoute*[14]), so sieht man, daß das Jod den Verlauf des Starprozesses nicht wesentlich zu verändern vermag.

Auch *Römer*[15] hat versucht, auf Grund seiner Startheorie, Linsenmassen dem Blute zuzuführen, in der Hoffnung, daß dieselben die Linsengifte bereits im Blute abfangen und binden würden, bevor sie zur Linse gelangen und dieselbe in der dargelegten Weise schädigen. Abgesehen von der Unrichtigkeit der *Römer*schen Theorie hat es sich aber gezeigt, daß Linseneiweiß, wenn es wie bei dem *Römer*schen Mittel Lentocalin, per os dem Körper zugeführt wird, vorerst im Magen-Darm-Kanal völlig in seine Bausteine zerlegt wird, also unmöglich in wirksamer Form in den Kreislauf gelangen und die gewünschte und erhoffte Hilfe leisten kann. Die Lentocalintherapie hat infolgedessen auch keine wesentlich günstigen Resultate zu erzielen vermocht.

Eine eigene Theorie der Altersstargenese verdanken wir *Peters*[16], der seine diesbezüglichen Studien zuerst mit Untersuchungen über den Schicht- und Kernstar begann.

Horner und *Schirmer*[17] waren der Ansicht, daß irgendeine, uns vorderhand noch unbekannte, Schädlichkeit eine Ernährungsstörung der Linse hervorrufe, welche sowohl in den zur Zeit ihrer Einwirkung schon gebildeten, wie in den

während dieser Zeit entstehenden Linsenschichten Veränderungen (Tröpfchen in oder außerhalb der Linsenfasern) bewirken. Die später gebildeten Fasern seien wieder völlig normal und durchsichtig. Die centralen älteren Fasern würden nach Maßgabe ihrer geringeren Beteiligung am Stoffwechsel weniger alteriert. Je nach der Zeit, in welcher die Schädlichkeit einwirke und je nach ihrer Intensität werde sie eine ganze Reihe verschiedener Starformen erzeugen können, an deren beiden Enden einerseits die kugeligen weißen Centralstare, anderseits die dünnen Zonularkatarakte stehen.

Im Gegensatz zu dieser *Horner-Schirmer*schen Auffassung kam *Peters* zu der sehr umstrittenen Ansicht, daß man es bei der Kern- und Schichtstarbildung primär in der bereits entwickelten und einen Kern aufweisenden Linse mit einer Ernährungsstörung dieses letzteren zu tun habe. Die Folge hiervon sei eine exquisite Schrumpfung des Kernes, welche ihrerseits Tröpfchen und Lücken in der ganzen Kernsubstanz oder wenigstens an der Peripherie des Kernes erzeuge, ebenso ein System von mit homogener Flüssigkeit gefüllter Spalten zwischen Kern und Corticalis.

Nach diesen Untersuchungen über Schicht- und Kernstar hat sich *Peters* mehr den präsenilen und senilen Kataraktformen zugewandt und vor allem auf die Krämpfe aufmerksam gemacht, die sich bei einer ganzen Anzahl jugendlicher Individuen mit Katarakt finden. Solche Krämpfe waren schon den Alten bekannt; auch in der neueren Zeit wurde von verschiedenen Autoren, wie *Ignaz Meyer*[18], *Tepljaschin*[19], *Kortneff*[20], auf Krämpfe hingewiesen, die Kataraktfälle nach Mutterkornintoxikation auszeichneten. Schon 1863—1865 machte *Arlt*[21] und nach ihm verschiedene andere Autoren auf solche Krämpfe, die gewisse Starformen begleiteten, aufmerksam. Allmählich kam man zur Überzeugung, daß es sich nicht um gewöhnliche epileptische oder hysterische Krämpfe handle, die zu Katarakt Veranlassung geben, sondern daß es tetanische Krampfzustände seien, und daß wohl nicht so sehr die Krämpfe, sondern die den Krämpfen zu grunde liegende Tetanie die genannten Starformen hervorriefen. *Meinert*[22] (1887), *Bernhardt*[23] (1891) und *Wettendorfer*[24] (1897) waren wohl die ersten, die auf diesen Zusammenhang von Tetanie mit Katarakt hinwiesen. Ihnen schloß sich dann im Jahre 1898 mit einer eingehenden Monographie: „Tetanie und Starbildung“ *Peters* an.

Anfänglich glaubte *Peters*, die Tetanie rufe deshalb öfters Starbildung hervor, weil sie zu Ciliarmuskelkrämpfen Veranlassung gebe, diese sollten eine mangelhafte Zufuhr des normalen Nährmateriales zur Linse bedingen, worauf dieselbe mit einer Kernschrumpfung reagiere. *Peters* hat aber seine Ansicht bald ändern müssen; er kam schließlich zu der Überzeugung, daß die Tetanie Epithelveränderungen im Ciliarkörper hervorrufe und daß diese wiederum durch Alteration und Veränderung der von ihnen abgesonderten Kammerwasserflüssigkeit (Veränderungen im Eiweiß- und Salzgehalte) die Ursache der Katarakt abgebe, ohne daß dabei Ciliarmuskelkrämpfe eine Rolle spielten. Wie kommt es nach *Peters* zu einer Erkrankung der Ciliarepithelien? Man muß hier eine durch die Tetanie veranlaßte Giftwirkung auf die Ciliarepithelien annehmen. Tatsächlich fand *Peters* bei seinen Tetaniekatarakten ausgesprochene und mannigfache Veränderungen der Ciliarepithelien. Da er gleiche

Veränderungen auch bei einigen zur anatomischen Untersuchung gelangten Augen mit Altersstar beobachtete, kam er zur Ansicht, daß nicht nur der Tetaniestar, sondern auch der Altersstar sowie auch der Schicht- und Nuclearstar, bei denen so häufig Krämpfe in der Jugend beobachtet werden, schließlich auch die verschiedenen artefiziell erzeugten Starformen, auf Alterationen der Pigmentepithelien des Corpus ciliare zurückzuführen seien. Die Folge dieser Epithelveränderungen sind Konzentrationsvermehrung des Kammerwassers, Störung der Osmose und dadurch der richtigen Ernährung der Linse und schließlich vor allem Kernschrumpfung mit ihren Folgen.

Nachdem *Hesse* und *Phleps*[25] gezeigt hatten, daß bei der Mehrzahl der Patienten mit Schichtstar (in ihrem Materiale 81%) Symptome einer latenten Tetanie noch nachgewiesen werden können, behaupteten *Fischer* und *Triebenstein*[26] in einer Arbeit aus der *Peters*schen Klinik, daß sie selbst bei seniler Katarakt, in ihrem Material in 88·2%, sichere Erscheinungen der latenten Tetanie gefunden hätten. Diese letzteren Angaben konnten allerdings von anderer Seite (*Tron*[27]) nicht bestätigt werden. Das eine scheint aber doch als dauernder Besitz aus den *Peters*schen Untersuchungen hervorzugehen, daß die Tetanie eine Rolle spielt bei der Genese der Schicht- und Kernstare, ganz sicher bei den gar nicht so seltenen Tetaniestaren, wie sie bei allen Formen der Tetanie, besonders eindeutig bei den Tetanien nach Kropfexstirpationen, auftreten. Welche Rolle die Tetanie beim Altersstar spielt, ob sie wirklich bei den verschiedenen Stararten und auch bei der Cataracta senilis die von *Peters* beschriebenen Pigmentepithelveränderungen hervorruft, und ob diese zur Stargenese in Beziehung stehen, das sind noch ungelöste Fragen, die schon deshalb recht schwer zu entscheiden sind, da ähnliche Epithelveränderungen des Ciliarkörpers, wenn vielleicht auch nicht in gleicher Intensität, bei alten Leuten ohne Katarakt häufig vorkommen.

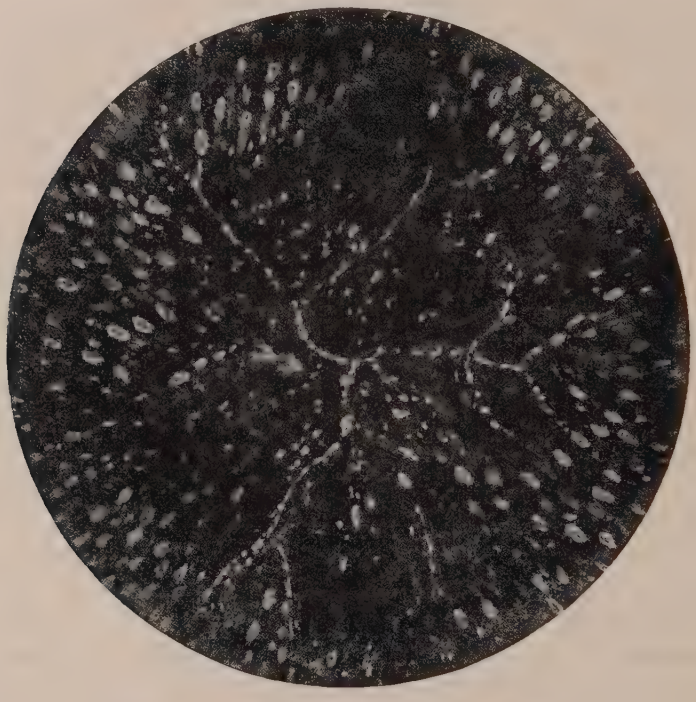
Heute wissen wir, daß die Tetanie, wohl nicht nur diejenige nach Kropfoperationen, sondern auch die verschiedenen anderen Formen derselben, auf einer Läsion oder Entfernung der Epithelkörperchen beruht. Die glänzenden experimentellen Untersuchungen von *Erdheim*[28], dann von *Possek*[29], *Hayano*[30] sowie verschiedene Arbeiten aus unserer eigenen Klinik, lassen keinen Zweifel mehr aufkommen, daß Entfernung oder Zerstörung der Epithelkörperchen einerseits zu Tetanie führt, anderseits zu Kataraktbildung direkte Veranlassung gibt. Alle diese neueren Untersuchungen haben also die Auffassung von *Peters,* welche er mannigfach hervorhob und zu begründen suchte, daß nämlich zwischen Tetanie und Katarakt gewisse Beziehungen beständen, bestätigt.

Von den verschiedenen experimentellen Untersuchungen an unserer Klinik[32] möchte ich nur diejenigen an Hunden etwas eingehender schildern, welche mein Oberarzt Dr. *Goldmann* auf meine Veranlassung hin durchgeführt hat. Es gelang uns, 3 Hunde, welchen in Morphiumnarkose beide Thyreoideae inklusive

Epithelkörperchen entfernt worden waren, am Leben zu erhalten, u. zw. dadurch, daß wir ihnen nach den Angaben von *Luckhardt* bei fleischloser Nahrung täglich große Mengen von Calciumlactat mit der Magensonde eingaben. Mit dieser Behandlung gelingt es, bei parathyreoidektomierten Hunden das Auftreten der sonst tödlichen Tetanie eine unbestimmte Zeit lang zu verhindern. Wenn der Versuch fortgesetzt wird, nimmt das tägliche Bedürfnis an Calcium so ab, daß man nach mehreren Monaten mit der Einführung von Calcium ganz aufhören kann.

Bei den auf diese Weise behandelten Hunden tritt, wie *Luckhardt*[33] mir mündlich versicherte, und wie er es auch neuerdings publizierte[33], regelmäßig

Fig. 60.



Hund Max, 21. September 1925.
Vordere Corticalis, 2 Monate nach der Parathyreoidektomie.

Katarakt auf. Wir hatten nun die Gelegenheit, bei diesen Hunden zum ersten Male mit der Spaltlampe ganz genau diese Kataraktbildung zu studieren und wir konnten folgendes feststellen:

8—14 Tage nach der operativen Entfernung der Parathyreoidea traten kleine weiße Pünktchen unmittelbar unter der Linsenkapsel, am zahlreichsten um den Nahtstern auf (Fig. 60).

Wurden durch die Calciumbehandlung die Tetaniesymptome längere Zeit verhindert, so wuchsen die Trübungen wenig, nahmen an Zahl nicht zu und rückten dadurch scheinbar in die Tiefe, daß sich zwischen Kapsel und Trübungsfläche neue ungetrübte Linsenschichten einlagerten (Fig. 61).

Ließ man aber von neuem — durch Aussetzen der Diät — das *Trousseau*sche Phänomen positiv werden, so wuchsen die alten Trübungen und es traten

neuerdings Punkttrübungen subcapsulär auf. Geschah dies in genügendem Abstande vom ersten Schub, so waren im nahtfreien Gebiet die Schichten gut durch klare Zonen geschieden (Fig. 62).

Fig. 61.

Hund Fifi, 26. März 1926, zeigt, daß die Trübungen wesentlich in die Tiefe gerückt sind

Fig. 62.

Hund Fifi, 21. März 1927. Vorderer Linsenabschnitt.

Fig 63.

Hund Fifi, 21. März 1927. Bild an der Binocularlupe zeigt einen typischen zartgrauen Schichtstar mit Reiterchen. Axial ist die Naht gesprengt.

Schließlich entwickelte sich auf diese Art, wenn längere Zeit tetanische Symptome ferngehalten worden waren oder von selbst nachgelassen hatten, das typische Bild eines Schichstares (Fig. 63 und 64).

Fig. 64

Hund Fifi, 3. Juni 1926. Die Linsentrübungen sind in die Tiefe gerückt und bieten deutlich das Bild eines Schichtstares.

Was die heutigen Ansichten über die Pathogenese des Altersstares angeht, so stehen sich noch immer zwei Hypothesen schroff gegenüber:

Die eine, welche die zahlreichsten Anhänger besitzt, hält den Altersstar für eine einfache, durch die Heredität beherrschte, primäre Erscheinung der Altersabnützung der Linse, die zu verhüten, aufzuhalten oder gar zu bessern nicht in menschlicher Macht liegt. Sie verurteilt infolgedessen alle Versuche, den grauen Star medikamentös anzugreifen.

Die zweite Auffassung glaubt nicht an den rein lokalen Charakter des Altersstares, sondern macht für denselben Störungen im Gesamtorganismus verantwortlich. Der Star entsteht nach dieser Lehre entweder unter der Einwirkung gewisser, die Linse schädigender Stoffwechselprodukte, die sich aus den verschiedensten, durch Krankheit oder Alter reduzierten Organen entwickeln und Cytotoxine oder auch anders genannt werden können. Oder es handelt sich bei dieser zweiten Auffassung der Stargenese um eine ungenügende Entgiftung der Körpersäfte von gewissen, normalerweise im Blute vorhandenen,

anderen, toxisch wirkenden Stoffen durch die endokrinen Drüsen, weil diese Drüsen infolge des Alters insuffizient geworden, eine mangelhafte, ungenügende Funktion aufweisen.

Diese zweite Lehre von der Pathogenese des Altersstares steht selbstverständlich einer medikamentösen Behandlung desselben weniger feindlich gegenüber und gerade aus der Reihe der Vertreter dieser Lehre entstammen diejenigen, welche in der neueren Zeit seriös versucht haben, den Altersstar irgendwie durch medikamentöse Maßnahmen zu beeinflussen.

Die erste Auffassung, d. h. die Lehre, daß der Altersstar nichts anderes sei, als eine reine Alterserscheinung, als der einfache senile Zerfall der Linse, eine natürliche und notwendige Folge der Abnützung des Organes, der sich kein Mensch, wenn er alt genug wird, zu entziehen vermag, und welche aus diesem Grunde medikamentös vollkommen unbeeinflußbar sei, bedeutet den Tod der entsprechenden Starforschung, bedeutet von vorneherein das absolut verurteilende Verdikt gegen alle Versuche, medikamentös den Altersstar anzugreifen, sei es auch nur aus rein wissenschaftlichem Interesse.

Eine solche Lehre ist heuristisch wertlos und darf nur dann widerspruchslos und kampflos angenommen werden, falls sie nach jeder Richtung hin sichergestellt und ohne jegliche Angriffsfläche ist. Das ist aber vorderhand nicht der Fall.

Die Frage, ob endokrine Drüsen bei der Genese des Altersstares mitbeteiligt sind, kann heute nicht mehr als ungerechtfertigt oder als unwissenschaftlich bezeichnet werden. Es sprechen doch zu viele Gründe für die Möglichkeit eines solchen Zusammenhanges zwischen Cataracta senilis und endokrinen Drüsen.

Die Überzeugung, daß eine immer größer werdende Zahl von Starformen mit Funktionsstörungen endokriner Drüsen zusammenhänge, gewinnt heute immer mehr an Boden. Unter diesen Starformen sind auch Katarakte, die man bis vor kurzem zu den Altersstaren gerechnet hat. Es ist daher verständlich, daß die Ansicht, auch der Altersstar selbst habe etwas mit Affektionen endokriner Drüsen zu tun, allmählich sich ausbreitet. Es gibt zudem noch manche Kollegen, die nicht an den rein lokalen Charakter der Altersstartrübungen glauben wollen und nach dem Vorgange von *Hess, Römer, Possek, Pineles, Deutschmann, Nordmann* u. a. doch Störungen im Gesamtorganismus für die Altersstargenese verantwortlich machen.

Das eine steht heute mit Sicherheit fest, daß Entfernung der Epithelkörperchen oder Schädigung derselben ausnahmslos Linsentrübung veranlaßt, welche, beim Tierexperiment wenigstens, subcapsulär beginnen und dann in die Tiefe rücken, wobei es nach Sistierung der funktionellen Epithelkörperchenschädigung oder nach Ausschaltung derselben durch geeignete Maßnahmen (fleischlose Diät und Calcium lacticum intravenös oder per os) oder schließlich durch vikariierende Funktion anderer inkretorischer Drüsen oder akzessorischer Epithelkörperchen wieder zu Neuauflagerung von klaren Linsenmassen kommt. Dadurch entsteht schließlich das Bild des Schichtstares. Bei erwachsenen Menschen kommt es bei Tetanie ohne Zweifel weniger zu Schichtstar als zu totaler Linsentrübung (Cataracta progressiva matura), ob durch kontinuierliche Anlagerung immer neuer trüber Linsenmassen oder auf eine andere Weise, ist noch nicht genügend aufgeklärt.

Neben dem Tetaniestar steht die Cataracta diabetica mit Störungen endokriner Drüsen (Pankreas, Nebenniere) in innigem Zusammenhange.

Auch die eigentümliche Starbildung, die so häufig die myotonische Dystrophie begleitet und auf welche erst in den letzten Jahren aufmerksam gemacht wurde, zuerst von *Hoffmann*[34], dann von *Fleischer*[35], *Vogt*[36], *Siegrist*[37] u. a. wurde früher mannigfach als Alterskatarakt angesehen, wie auch in der Ascendenz solcher Patienten mit Cataracta myotonica einfache Altersstare, ohne die Zeichen der Myotonie beobachtet wurden. Da die myotonische Dystrophie von manchen Autoren (*Curschmann*[38], *Fleischer*[35], *Nägeli*[39], *Kyrieleis*[40], *Nordmann*[41], *Niekau*[42] u. a.) als die Folge einer Störung inkretorischer Drüsen aufgefaßt wird, besonders weil sich bei dieser Krankheit tatsächlich auch solche Drüsen, wie die Schilddrüse und die Keimdrüsen, erkrankt erweisen, liegt die Annahme nahe, daß auch die Katarakt, welche fast regelmäßig die myotonische Dystrophie begleitet, auf solche Störungen endokriner Drüsen zurückzuführen sei.

Sowohl von *Tron*[43] wie von mir[44] wurde congenitale Katarakt bei Kindern mit Status thymico-lymphaticus beobachtet, wo offenbar die Starbildung mit der Affektion der Thymus zusammenhing.

Im ferneren möchte ich auf das Auftreten von Katarakt bei einer Anzahl von Hautaffektionen, welche nicht durch äußere Reize hervorgerufen, sondern nach der Ansicht vieler Dermatologen auf Störungen von endokrinen Drüsen bezogen werden, aufmerksam machen[45]. Es handelt sich da vor allem um Katarakt bei Neurodermitis disseminata, bei Poikilodermie, bei Sklerodermie und bei Myxödem. Die Literatur kennt bereits 30 Fälle von derartigen Dermatosen, die mit Kataraktbildung einhergingen. Da für diese Katarakte in der Regel keine andere Ursache auffindbar ist, verdanken sie wahrscheinlich ebenfalls solchen endokrinen Störungen ihre Entstehung.

Die, wie bereits erwähnt, immer eindringlicher werdende Erkenntnis, daß so viele Starformen mit mehr oder weniger Sicherheit eine Folge von Störungen endokriner Drüsen sind, läßt den Gedanken aufkommen, ja als wahrscheinlich erscheinen, auch der graue Altersstar sei mit veranlaßt durch senile Veränderungen des endokrinen Systems. Von den nicht experimentell erzeugten Staren ist der Altersstar neben der Cataracta complicata, die auf Erkrankungen des Auges selbst zurückzuführen ist, der einzige, bei dem eine ätiologische Abhängigkeit von endokrinen Drüsen noch nicht sichergestellt oder doch sehr wahrscheinlich gemacht worden ist. Warum sollte er allein eine Ausnahme machen und nichts mit solchen Drüsen, die anerkannterweise doch so innige Beziehungen zur Linse besitzen, zu tun haben?

Die Ansicht, daß auch der Altersstar mit endokrinen Drüsen im Zusammenhang stehe, hat bereits *Peters* ausgesprochen, aber auch andere Autoren der neuesten Zeit, wie *Pineles*[46], *Schiötz*[47], *Fleischer* (l. c.), *Gallus*[48], *Nordmann* (l. c.), haben diese Beziehungen bereits ernstlich in Erwägung gezogen.

Für die Ansicht, daß bei dem Altersstarprozeß die endokrinen Drüsen mitbeteiligt seien, spricht entschieden noch die Tatsache, daß die verschiedensten endokrinen Drüsen tatsächlich altern, d. h. im Alter Degenerations- und Abnützungserscheinungen aufweisen. In den Arbeiten von *Harms*[49] über das Altern der Hunde, ferner in der erschöpfenden Monographie von *C. Wegelin*[50]

über die Schilddrüse, wird man die nötigen Beweise für diese Behauptung finden. Es liegt mir nun durchaus ferne, zu leugnen, daß auch die Linse als solche, wie jedes menschliche Organ, den Einflüssen des Alters unterstehe, aber es ist doch möglich, ja selbst höchstwahrscheinlich, daß durch Altersatrophie der für die Linse so wichtigen endokrinen Drüsen dieser Altersprozeß der Linse selbst beschleunigt, modifiziert oder in andere Bahnen gelenkt werde, so daß er sich auf ganz bestimmte Weise kundgibt, und daß dieser Altersprozeß verzögert oder aufgehalten werde, sobald diese Drüsen wieder besser funktionieren.

Die Möglichkeit, auf nichtoperative Weise den Altersstar zu beeinflussen, hat zur Voraussetzung die Möglichkeit der Beeinflußbarkeit von Alterserscheinungen und von vererbten Eigenschaften.

Der Glaube, daß Alterserscheinungen unantastbar und in keiner Weise veränderbar seien, kann heute nicht mehr aufrecht erhalten werden. Wer die Untersuchungsresultate von *Steinach*[51], *Harms* (l. c.) und *Voronoff*[52] unvoreingenommen studiert, muß notgedrungen zugeben, daß man nicht nur durch die Ligatur des Vas deferens, sondern in noch erhöhterem Maße durch die Transplantation von Keimdrüsen, sowohl beim alternden Tiere wie bei der Ratte (*Steinach*), beim Meerschweinchen und Hunde (*Harms*) und schließlich beim Schaf, bei der Ziege, beim Pferd, beim Stier u. s. w. (*Voronoff*) als auch beim Menschen die Mehrzahl der Alterserscheinungen auf Jahre hinaus zum Verschwinden bringen kann. Diese Resultate der genannten Eingriffe sind bereits durch eine große Zahl Kliniker und anderer Experimentatoren erhärtet worden (*Lichtenstern, Sand, Schmidt, Benjamin, Bergauer* u. a.). Ob die genannten Eingriffe gleichfalls direkt den bereits in Entwicklung begriffenen Altersstar zu beeinflussen vermögen, ist noch nicht erwiesen, da dem Starprozeß nach diesen verjüngenden Operationen noch viel zu wenig Beachtung geschenkt worden ist. Immerhin hat *Harms* einen solchen Einfluß seiner verjüngenden Maßnahmen auf die alternde Linse bei Hunden behauptet und *Nordmann* (Augenarzt) will ebenfalls beim Hunde einen wesentlichen Einfluß der *Steinach*schen Operation auf den Altersstar des Hundes beobachtet haben.

Die Behauptung, daß ererbte Eigenschaften oder Anlagen unveränderlich seien, die man im ferneren jedem Versuche einer medikamentösen Starbehandlung entgegenhält, ist nicht nur unbewiesen, sondern unrichtig. Daß Alterserscheinungen tatsächlich beeinflußbar sind, wurde soeben klargelegt. Ähnlich verhält es sich mit anderen ererbten Eigenschaften.

Man hat mit der Vererbung in der letzten Zeit allerdings oft zu viel erklären wollen. So hört man z. B. bisweilen sagen, schlechte Zähne seien in dieser oder jener Familie ererbt. Jetzt weiß man, daß die Vererbung sehr oft nichts dabei zu tun hat, sondern daß die schlechte Zahnentwicklung auf schlechter und ungeeigneter, vitaminarmer Nahrung der Mutter während ihrer Schwangerschaft beruht (*McCollum*). Man hat im ferneren auch direkt nachweisen können, daß bei jenen Völkern schlechte Zähne endemisch, also scheinbar vererbt vorkommen, die sich mangelhaft ernähren.

Nicht alles, was uns also auf den ersten Anblick als vererbt vorkommt, ist tatsächlich vererbt, sondern es beruht oft auf ungünstig einwirkenden Momenten

der Außenwelt. Wenn normale, gute Anlagen durch äußere Momente wesentlich beeinflußt und zum Schlechten gewendet werden können, warum sollten nicht auch pathologische, d. h. abnormale Anlagen durch äußere Momente zum Guten gewendet werden können. Man muß nur erforschen, welches jeweilen die geeigneten, in Funktion zu setzenden äußeren Einflüsse sind. So wurden bis vor kurzem eine Anzahl von Wachstumsanomalien als ererbt betrachtet, heute kann man sie aber durch Zufuhr von Hormonen lenken.

Wie ein Erbmerkmal sich also entwickelt, hängt nicht allein von der ererbten Anlage ab, sondern unbedingt ebenso von dem Milieu, von den äußeren Einflüssen, welche während des Lebens das Individuum treffen. Völlig identische Vererbung setzt völlig identische äußere Lebensbedingungen voraus.

Was für das ganze Individuum gilt, das gilt in gleicher Weise für die einzelnen Organe. Die Erbmerkmale sind, wenigstens qualitativ, beeinflußbar durch die mannigfachsten von außen einwirkenden Momente. Sie können durch das Milieu in der Entwicklung gehemmt oder gefördert werden. Zahlreiche Beispiele könnten diese Behauptung erhärten.

Aus all dem Angeführten ergibt sich nun fürs erste, daß die Möglichkeit einer Beeinflußbarkeit der ererbten Linsentrübungen durch äußere Maßnahmen theoretisch durchaus nicht bestritten werden kann, dann aber auch, daß Versuche zu solchen Beeinflussungen durch medikamentöse Maßnahmen als unbedingt rationell und wissenschaftlich einwandfrei angesehen werden müssen.

Der einzige Einwand, der gegen die Auffassung, daß der Altersstar mit eine Folge des Alterns und der hierdurch mangelhaften Funktion verschiedener endokriner Drüsen sei, angeführt werden kann, ist die Tatsache, daß der Altersstar in der Regel in den tieferen Rindenschichten beginnt, supranucleär, während alle anderen Stararten, welche exogenen Ursprung haben, d. h. durch schädigende Stoffe verursacht sind, die vom Kammerwasser aus in die Linse eindringen, unmittelbar unter der Kapsel, also in den oberflächlichsten Rindenschichten, subcapsulär, ihren Anfang nehmen. Dieser Einwand, der vor allem von *Vogt* erhoben wird, ist nicht durchaus zwingend, denn es gibt auch Altersstare, die unmittelbar unter der Kapsel beginnen, so die senile hintere Schalenkatarakt, und es gibt eine ganze Anzahl sog. exogener Katarakte, die nicht subcapsulär, sondern in den tieferen Rindenschichten ihren Anfang nehmen, so z. B. ein tiefer Rindenstar, den *Nordmann* bei der Ratte infolge von experimenteller Tetanie feststellte. Auch beim Menschen scheinen manche, auf Tetanie beruhende Starformen nicht subcapsulär zu beginnen, sondern mehr in den tieferen Schichten. Es wären noch eine Anzahl ähnlicher Beispiele anzuführen, aus denen allen wenigstens das eine meiner Ansicht nach mit großer Wahrscheinlichkeit hervorgeht, daß in der Frage, wo bei den einzelnen Stararten, inklusive Altersstar, die ersten Trübungen beginnen, das letzte Wort noch nicht gesprochen ist. Neue Untersuchungen werden vielleicht eines Tages neue überraschende Resultate zutage fördern, welche zeigen, daß auch der Haupteinwand von *Vogt* gegen meine Ansicht von der Pathogenese des Altersstars nicht mehr stichhaltig ist.

Von der Auffassung ausgehend, daß der Altersstar nicht nur eine Alterserscheinung der Linse, sondern auch der verschiedensten endokrinen Drüsen sei,

daß derjenige, der das Altern zu verhüten oder aufzuhalten vermöge, auch den Alterststar in seiner Progression stillelegen könne, habe ich seit manchen Jahren versucht, durch ein eigenes Präparat, das zum größten Teil aus Extrakten endokriner Drüsen besteht, bei welchen die Genitaldrüsen, ebenso wie die Thyreoidea und Parathyreoidea einen Hauptanteil ausmachen, die Weiterentwicklung des Altersstares zu bekämpfen. Das verwandte Mittel erhielt den Namen „Euphakin" und wird von den Wiernik-Werken, Berlin-Waidmannslust, hergestellt.

Bei 32 Patienten, welche ich $1^1/_2$ bis 3 Jahre lang unter Anwendung dieses Mittels beobachten konnte, blieb der Altersstar bis auf einen bereits sehr vorgeschrittenen Fall stationär. In mehr als der Hälfte der Fälle zeigte sich aber, bisweilen sogar sehr rasch und intensiv, eine Verschlechterung, sobald längere Zeit mit dem Mittel ausgesetzt wurde.

Aus meinen Beobachtungen, die natürlich nicht zahlreich genug sind, folgere ich, es sei wünschenswert, daß auch andere Kollegen versuchen, mit Euphakin die Progression des Altersstares zu beeinflussen, wobei ich ausdrücklich erkläre, daß ich durchaus nicht glaube, daß gerade m e i n e Kombination von Hormonen die richtige und wirksamste sei. Ich bin nur der Ansicht, daß man einmal diesen neuen Weg der Behandlung des Altersstares mit endokrinen Drüsenpräparaten versuchen sollte. Auch sollte man in Zukunft gründlicher bei allen Fällen, die sich der *Steinach*schen oder *Voronoff*schen Operation unterziehen, auch auf den Einfluß derselben auf die Starentwicklung achten.

Die ganze, in diesem kurzen Aufsatze behandelte Frage wurde von mir eingehend in einer Monographie: „Der graue Altersstar, seine Ursachen und seine nichtoperative Behandlung", Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1928, besprochen. Wer sich also speziell für die Starfrage interessiert, sei auf diese Publikation, wie auch auf einen vor der Deutschen Ophthalmologen-Gesellschaft Heidelberg 1927 gehaltenen Vortrag: Zur Pathogenese und medikamentösen Behandlung des grauen Altersstares, Bericht über die XLVI. Versammlung der Ophthalmologen-Gesellschaft Heidelberg, 1927, S. 217, aufmerksam gemacht.

Literatur: [1] *Hirschberg J.*, Geschichte der Augenheilkunde. Gräfe-Sämisch XII u. XIII. 2. Aufl. **1899** u. **1908**. — [2] *Becker O.*, Pathologie und Therapie des Linsensystems. Gräfe-Sämisch, Handb. d. ges. Augenheilk. 1. Aufl. **1877**, V, S. 157; Zur Anatomie der gesunden und kranken Linse. J. F. Bergmann, Wiesbaden **1883**. — [3] *Deutschmann R.*, Fortgesetzte Untersuchungen zur Pathogenese der Katarakt. A. f. Ophth. **1879**, XXV, 2. Abt., S. 213. — [4] *Schön W.*, Zur Ätiologie des Glaukoms. A. f. Ophth. **1885**, XXXI, 4. Abt., S. 1; Überanstrengung der Akkommodation und deren Folgezustände (Beitrag zur Ätiologie des Glaukoms und der Äquatorialkatarakt). A. f. Aug. **1887**, XVII, S. 1; Ursache und Beginn des grauen Stares. Ber. üb. d. 15. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg **1889**, S. 170; Die Ursache des grauen Stares. A. f. Aug. **1889**, XIX, S. 77; Die Anfänge und Ursachen des Stares. Deutsche Revue, Breslau u. Berlin **1893**, XVIII, S. 115; Die Funktionskrankheiten des Auges. 2 Bände. Ursache und Verhütung des grauen und grünen Stars. J. F. Bergmann, Wiesbaden **1893**; Diskussionsvotum zu dem Vortrage von L. Heine: Änderungen in der Gestalt und dem Brechungsindex der menschlichen Linse nach Durchschneidung der Zonula mit Bemerkungen über den Brechungsindex von Linsen aus myopischen Augen. Ber. üb. d. 27. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg **1898**, S. 37; Diskussionsvotum zu dem Vortrage von C. Hess: Über das Verhalten des intraocularen Druckes bei der Akkommodation und über die Akkommodationsbreite bei verschiedenen Säugetieren. Ber. üb. d. 27. Vers. d. Ophth.

Ges. Heidelberg **1898**, S. 146. — [5] *Hess C.*, Pathologie und Therapie des Linsensystems. Gräfe-Sämisch, Handb. d. Augenheilk. **1911**. 3. Aufl.; Beiträge zur Frage der Entstehungsweise des Altersstares. A. f. Aug. **1918**, LXXXIII. — [6] *Römer P.*, Die Pathogenese der Cataracta senilis vom Standpunkt der Serumforschung. I. Der Altersstar als Cytotoxinwirkung und das Gesetz der Cytotoxinretention durch die sekretorischen Apparate des Auges. A. f. Ophth. **1905**, LX, S. 175; II. Die Ernährung der Linse nach der Receptorentheorie und der Nachweis des Receptorenaufbaues des Linsenprotoplasmas. A. f. Ophth. **1905**, LX, S. 239; III. Die physiologischen Schwankungen des osmotischen Druckes der intraocularen Flüssigkeit in ihren Beziehungen zum osmotischen Druck des Blutserums, IV. Giftwirkungen auf die Linse; V. Versuche über serumdiagnostische Reaktionen bei Cataracta senilis; VI. Untersuchungen über die Aufnahme der Antikörper in die Linse: Durchlässigkeit der Linsenkapsel für Komponenten der Serumhämolysine. A. f. Aug. **1907**, LVI. Ergänzungsband, S. 150; Zur Pathogenese der Katarakt. Zbl. f. Aug. **1912**, S. 270; Neue Forschungen auf dem Gebiete der Pathogenese des Altersstares. Med. Kl. **1913**, S. 272. — [7] *Schirmer O.*, Über Römers specifische Therapie des beginnenden Altersstares. D. med. Woch. **1909**, Nr. 27, S. 1181. — [8] *Wissmann R.*, Zur Frage der Organotherapie bei Cataracta senilis. Kl. Mon. f. Aug. **1912**, L, S. 477. — [9] *Börnstein F.*, Beitrag zur Frage der cytotoxischen Entstehung des subcapsulären Altersstares. Zt. f. Aug. **1909**, XXI, S. 481. — [10] *Salus R.*, Untersuchungen über die Biologie der Linse. A. f. Ophth. **1909**, LXXII, S. 514; Das Verhalten des Corpus ciliare zu den Antikörpern. A. f. Ophth. **1910**, LXXV, S. 1; Die Immunitätsverhältnisse des Kammerwassers. Kl. Mon. f. Aug. **1911**, XLIX, S. 362; Bemerkungen zu Römers: Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Entstehung des subcapsulären Altersstares. A. f. Aug. **1914**, LXXVII, S. 245. — [11] *Vogt A.*, Klinischer und anatomischer Beitrag zur Kenntnis der Cataracta senilis, insbesondere zur Frage des subcapsulären Beginnes derselben. A. f. Ophth. **1914**, LXXXVIII, H. 2, S. 329; Zur Frage der Kataraktgenese, insbesondere der C. v. Hessschen Hypothese und seiner Lehre vom subcapsulären Beginn des Rindenstares. Kl. Mon. f. Aug. **1918**, LXI, S. 102. — [12] *Badal*, Traitement des cataractes commençantes par les collyres et par les bains oculaires iodurés. Clinique ophtalmologique **1902**, S. 172 (kurze Mitteilung); Bull. de la soc. franç. d'ophtal. Paris **1902**, S. 422. — [13] *v. Pflugk*, Die Behandlung der Cataracta senilis incipiens mit Einspritzungen von Kalium jodatum. Kl. Mon. f. Aug. **1906**, 44. Jahrg., S. 400; Der Einfluß des Jodkaliums auf die Cataracta incipiens. A. f. Ophth. **1908**, LXVII, H. 2/3. — [14] *Schoute J. G.*, Hat die Starbehandlung mit Jod Existenzberechtigung? Neederlandsch tijdschr. v. geneesk. **1924**, 68. Jahrg., 1. Hälfte, Nr. 10, S. 1085; ref. von Roelofs, Zbl. f. Ophth. **1924**, XIII, S. 86. — [15] *Römer P.*, Specifische Therapie des beginnenden Altersstares. Ber. üb. d. 35. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg **1908**, S. 195; Specifische Organtherapie des beginnenden Altersstares. D. med. Woch. **1909**, I, S. 284 u. 553; Zur specifischen Therapie des beginnenden Altersstares. D. med. Woch. **1909**, II, S. 1423; Sollen die organotherapeutischen Versuche beim Altersstar fortgesetzt werden? Ber. üb. d. 36. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg **1910**, S. 97. — [16] *Peters A.*, Über die Entstehung des Schichtstares und verwandter Starformen. A. f. Ophth. **1893**, XXXIX/1, S. 221; **1894**, XL/3, S. 282; Tetanie und Starbildung. F. Cohen, Bonn **1898**; Über die Entstehung verschiedener Kataraktformen. Korr.-Bl. d. allg. Mecklemburger Ärztevereins **1902**, Nr. 224; Weitere Beiträge zur Pathologie der Linse. Kl. Mon. f. Aug. **1904**, XLIII, S. 37; Zur Pathogenese der Katarakt. Kl. Mon. f. Aug. **1905**, XLIII, S. 621; Die Vererbung der Katarakt im Lichte der Konstitutionspathologie. Zt. f. Konstitutionslehre **1922**, VIII, H. 6. — [17] *Schirmer O.*, Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese des Schichtstares. A. f. Ophth. **1889**, XXV/3, S. 147; Nachtrag zur pathologischen Anatomie des Schichtstares. A. f. Ophth. **1890**, XXXVI/3, S. 185; Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese des Centralstares. A. f. Ophth. **1891**, XXXVII/4, S. 1; Zur Pathogenese des Schichtstares. A. f. Ophth. **1893**, XXXIX/4, S. 202. — [18] *Meyer Ignaz*, Über die Entwicklung des grauen Stars infolge der Kribbelkrankheit (Raphania). A. f. Ophth. **1861**, VIII/2, S. 120. — [19] *Tepljaschin*, Über die Stare infolge chronischer Vergiftung mit Mutterkorn (O kataraktach wsledstwyl chronitscheskawo ostrawlenja sporinjoi). Michels Jahresber. üb. Leistungen u. Fortschr. im Gebiete d. Ophth. **1889**, XX, S. 275. — [20] *Kortnew*, Über Cataracta raphanica (O raphanitscheskoj katarakte). Westnik ophth. IX/2, S. 11.

Michels Jahresber. üb. Leistungen u. Fortschr. im Gebiete d. Ophth. **1892**, XXIII, S. 518. — [21] *Arlt*, Bericht über die Augenklinik der Wiener Universität 1863—1865. W. Braumüller, Wien **1867**. — [22] *Meinert D.*, Tetanie in der Schwangerschaft. A. f. Gyn. **1887**, XXX, S. 444. — [23] *Bernhardt M.*, Über das Vorkommen der idiopathischen Tetanie in Berlin. Berl. kl. Woch. **1891**, 28. Jahrg., Nr. 26. — [24] *Wettendorfer F.*, Ein Beitrag zur Ätiologie des juvenilen Totalstares. Wr. med. Woch. **1897**, Nr. 11, 12 u. 36. — [25] *Hesse* u. *Phleps*, Schichtstar und Tetanie. Zt. f. Aug. **1913**, XXIX, S. 238. — [26] *Fischer* u. *Triebenstein*, Untersuchungen über Tetanie und Altersstar. Kl. Mon. f. Aug. **1914**, LII, S. 441. — [27] *Tron*, Die Bedeutung der Epithelkörperchen in der Pathogenese des Altersstares. A. f. Aug. **1926**, XCVII, H. 3. — [28] *Erdheim J.*, Über Tetania parathyreopriva. Ges. d. Ärzte in Wien, Sitzung I—IV. Wien **1906** u. Wr. kl. Woch. **1906**, XIX, Nr. 23; Tetania parathyreopriva. Mitt. a. d. Gr. **1906**, XVI, S. 632. — [29] *Possek R.*, Schilddrüse und Auge. Kl. Mon. f. Aug. **1907**, 45. Jahrg., N. F., IV, Beilageheft, S. 1. — [30] *Hayano*, Biedl, Innere Sekretion. 4. Aufl. I, 1. Teil, S. 205. — [31] u. [32] *Siegrist A.*, Der graue Altersstar, seine Ursachen und seine nichtoperative Behandlung. Urban & Schwarzenberg, Berlin **1928**, S. 267—277, 278—305 (Hiroishi, Houlmann, Schöneberger, Siegrist). — [33] *Luckhardt* u. *Blumenstock*, Am. j. of phys. **1923**, XXXVI; *Luckhardt* u. *Goldberg*, Preservation of the life of completely parathyreoidectom. dogs by Means of the oral administration of Ca lactate. J. of Am. med. ass. Chicago **1923**, 80, 79; *Luckhardt* and *Eiseman C.*, Mechanism of cataract formation in thyroparathyreoidectomized dogs. Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine **1927**, XXV, S. 6. — [34] *Hoffmann J.*, Katarakt bei und neben „atrophischer Myotonie". A. f. Ophth. **1912**, LXXXI, S. 512. — [35] *Fleischer B.*, Über Myotonia atrophicans und Katarakt. Ber. üb. d. 40. Vers. d. Ophth. Ges. Heidelberg **1916**, S. 441; Über myotonische Dystrophie mit Katarakt. Eine hereditäre familiäre Degeneration. A. f. Ophth. **1918**, XCVI, S. 91. — [36] *Vogt A.*, Die Katarakt bei myotonischer Dystrophie. Schweiz. med. Woch. **1921**, Nr. 29, S. 669. — [37] *Siegrist A.*, Der graue Altersstar, seine Ursachen und seine nichtoperative Behandlung, S. 221—230. Urban & Schwarzenberg, Berlin **1928**. — [38] *Curschmann H.*, Berl. kl. Woch. **1905**, Nr. 37; Myotonie. D. Zt. f. Nerv. **1912**, XLV, S. 161; Beobachtungen und Untersuchungen bei atrophischer Myotonie. D. Zt. f. Nerv. **1915**, LIII, S. 114. — [39] *Naegeli O.*, Über Myotonia atrophica. M. med. Woch. **1917**, Nr. 51. — [40] *Kyrieleis W.*, Katarakt bei myotonischer Dystrophie. Zt. f. Aug. **1925**, LIV, S. 185; Zur Vererbung der myotonischen Dystrophie mit Katarakt. Kl. Mon. f. Aug. **1925**, LXXIV, S. 404. — [41] *Nordmann J.*, Contribution à l'étude de la cataracte acquise. N. Maloine, Paris **1926**. — [42] *Niekau B.*, Über das Vorkommen reiner Atrophie im Krankheitsbilde der Myotonia atrophica. D. Zt. f. Nerv. LXV; ref. Schweiz. med. Woch. **1922**, Nr. 42. — [43] *Tron*, Kl. Mon. f. Aug. **1926**, LXXVI, S. 490. — [44] u. [45] *Siegrist A.*, Der graue Altersstar, seine Ursachen und seine nichtoperative Behandlung, S. 230/31, 233—266. Urban & Schwarzenberg, Berlin **1928**. — [46] *Pineles*, Tetanie-Zuckerstar-Altersstar. Wr. kl. Woch. **1906**, XIX, Nr. 23, S. 691. — [47] *Schiötz Karl*, Cataract og indre Sekretion. Saertryk av. N. mag. f. laegev. Nr. 9. Kristiania **1913**. — [48] *Gallus E.*, Über die erhöhte Neigung des weiblichen Geschlechtes zur Starbildung und über Versuche einer therapeutischen Beeinflussung gewisser Formen von Katarakt der Frauen. A. f. Aug. **1922**, CXII, H. 1/2. — [49] *Harms W.*, Keimdrüsen und Alterszustand. Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung, herausgegeben von Prof. Abderhalden. **1922**; Morphologische und experimentelle Untersuchungen an alternden Hunden. Zt. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **1924**, LXXI, S. 319. — [50] *Wegelin C.*, Schilddrüse. Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. **1926**, VIII. — [51] *Steinach E.*, Untersuchungen über die Jugend und über das Alter. Sitzungber. d. Akad. d. Wiss. Wien, 5. Dez. **1912**; Verjüngung durch experimentelle Neubelebung der alternden Pubertätsdrüsen. A. f. Entwicklungsmechanik **1920**, XLVI, H. 4, S. 553; *Steinach* u. *Holzknecht*, Erhöhte Wirkungen der inneren Sekretion bei Hypertrophie der Pubertätsdrüsen. A. f. Entwicklungsmechanik **1916**, XLII. — [52] *Voronoff S.*, Vivre, Étude des moyens de relever l'énergie vitale et de prolonger la vie. Grasset, Paris **1920**; Greffes testiculaires. Octave Doin, Paris **1923**; Quarantetrois greffes du singe à l'homme. Octave Doin, Paris **1924**; Étude sur la vieillesse et le rajeunissement par la greffe. Gaston Doin, Paris **1926**; Application utilitaires de la greffe au Cheptel. Congrès de l'association française pour l'avancement des Sciences. Juillet, Lyon **1926**.

Akute und chronische Darmkatarrhe.

Von Prof. Dr. **Otto A. Rösler,** Graz.

Inhaltsübersicht.

Der akute Darmkatarrh 240; Der chronische Darmkatarrh 246; Literatur 257.

Die in der Praxis häufig zu beobachtende begriffliche Identifizierung zwischen Durchfall und Darmkatarrh macht es notwendig, einleitend einerseits eine Definition dieser beiden Begriffe zu geben und anderseits auf die teilweise bestehenden Zusammenhänge hinzuweisen.

Unter Durchfall oder Diarrhöe versteht man gehäufte Entleerungen flüssiger oder abnorm weicher Stuhlmassen, wobei sowohl die Häufigkeit der Defäkationen wie auch die verminderte Konsistenz des Stuhles wesentliche Bedingungen sind für den Begriff des Durchfalles. Bevor ich nun auf das Zustandekommen und die Ursachen der Diarrhöe eingehe, ist es besonders in differentieller Hinsicht wichtig, darauf hinzuweisen, daß die Diarrhöe eigentlich keine Krankheit sui generis ist, sondern bloß ein Symptom darstellt, das Teilerscheinung der verschiedensten Erkrankungen, darunter allerdings auch des Darmkatarrhes, sein kann. Hervorhebenswert ist, daß nicht nur primäre organische Erkrankungen des Darmes zu Durchfall führen, sondern daß auch der durch andere Erkrankungen sekundär betroffene Darm mit gehäuften, in der Konsistenz mehr oder weniger verminderten Kotabgängen reagieren kann. Das Zustandekommen der beiden Hauptsymptome des Durchfalles ist ein durchaus verschiedenartiges. Während die Häufung der Defäkationen durch die Steigerung der Peristaltik und durch die dadurch bedingte Beschleunigung des Kotlaufes leicht erklärt werden kann, ist dies bei dem zweiten Kriterium des Durchfalles, bei der Konsistenzverminderung des Stuhles nicht so einfach. Sicher ist, daß die Konsistenzverminderung durch erhöhten Wassergehalt des Stuhles bedingt ist, fraglich ist aber, wie der erhöhte Wassergehalt zu stande kommt. Drei Momente kommen hierfür in Betracht, u. zw.: 1. die Abkürzung der Verweildauer im Darm infolge der Steigerung der Peristaltik mit verminderter Eindickung des Stuhles, 2. Störung der Resorption im Darm und 3. Absonderung von Flüssigkeit seitens der Darmwand. Nachdem nun die resorptive Tätigkeit des Dünndarmes eine ganz ausgezeichnete ist und man hier beinahe nie Störungen findet, so kommen nur die gesteigerte Peristaltik und die Absonderung von Flüssigkeit in den Darm in Betracht. Die Hauptrolle spielt aber sicherlich das letztere Moment, denn die Steigerung der Peristaltik müßte sich auf den ganzen Darm erstrecken und die Folge wäre die Entleerung eines ganz und gar unveränderten Duodenal- oder im besten Falle Jejunalinhaltes, was doch höchst selten der Fall ist. Demnach

kommt es hauptsächlich auf die Flüssigkeitsabsonderung in den Darm an, wofür auch die Ergebnisse von *Urys* und *A. Schmidts* Untersuchungen in eindeutiger Weise sprechen. Die abgesonderte Flüssigkeit bildet die Grundmasse der Entleerungen und enthält sozusagen regelmäßig gelöstes Eiweiß, welches der Darmwand entstammt und nicht etwa der Resorption entgangenes Nahrungseiweiß darstellt. Die eiweißhaltige Flüssigkeit gibt besonders im Dickdarm Anlaß zu Fäulnisvorgängen, wodurch die Stuhlabgänge ein besonderes Gepräge erhalten, sie werden dünnflüssig, dunkler, alkalisch reagierend und stinkend sein. Je empfindlicher der Darm ist und je stärker er durch die schädlichen Stoffe gereizt wird, umsomehr werden die Stühle von den soeben beschriebenen Zeichen der Eiweißfäulnis beherrscht sein. Bezüglich der zur Diarrhöe führenden Reize und Ursachen besteht heute noch *Nothnagels* Einteilung, wonach der Durchfall ausgelöst werden kann: 1. von der Darmwand, 2. vom Darminhalt, 3. vom Nervensystem und 4. vom Blut her, worunter nach heutigen Begriffen wohl die innersekretorisch bedingten und die sog. anaphylaktischen Durchfälle zu verstehen sind. Zur ersten Gruppe gehören die organischen Erkrankungen der Darmwand, also die Katarrhe, Geschwüre und die tumorösen Prozesse, soweit sie gerade zum Durchfall führen, zur zweiten Gruppe alle vom Darminhalt ausgehenden Reizungen des Darmes inklusive der sog. Darmdyspepsien und der Entozoen und zur dritten Gruppe die sog. nervösen Diarrhöen.

Aus dem Vorhergehenden ist zu ersehen, daß der Durchfall unter den verschiedensten Bedingungen auftreten kann, so auch als Zeichen gestörter Darmfunktion bei gewissen Formen des Darmkatarrhes, da aber diese Störung der Darmfunktion sich beim Darmkatarrh nicht immer in Durchfallsform auswirken kann, so kommt ihr für die Diagnose des Darmkatarrhes nur eine sehr beschränkte Bedeutung zu. Ein anderer Weg zur Erkennung des Darmkatarrhes wäre die direkte Besichtigung der anatomischen Grundlage desselben, die in einer mehr oder weniger ausgedehnten Entzündung der Darmschleimhaut besteht. Dieser direkte Weg ist aber, da wir in vivo im besten Falle nur sehr kleine Teile der Darmschleimhaut zu besichtigen in der Lage sind, zur Diagnosenstellung ungangbar. Daher kann man diese Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle nur auf Grund des Nachweises entzündlicher Produkte erkennen. Als Untersuchungsmaterial kommt in erster Linie die Stuhlentleerung in Betracht, nur in manchen Fällen wird noch eine Darmspülung vorgenommen oder es werden die unteren Dickdarmabschnitte mittels des Rectoromanoskops einer direkten Inspektion unterzogen und das hierbei eventuell gewonnene Material einer Untersuchung unterworfen. Nachdem nun bei allen katarrhalischen Erkrankungen der Schleim als das wichtigste und sicherste Zeichen der hierbei vorhandenen anatomischen Schleimhautveränderung gilt, so kommt es auch beim Darmkatarrh in erster Linie auf den Nachweis von Schleim an, u. zw. hat er hier, da man, wie schon *Nothnagel* festgestellt hat, normalerweise im Stuhl niemals Schleim findet, sozusagen immer eine Bedeutung, und wenn man von wenigen Ausnahmen absieht, sogar eine für Darmkatarrh pathognomonische Bedeutung. Im allgemeinen kann nun der Schleimgehalt variieren zwischen nur mikroskopisch nachweisbaren und zwischen riesigen, oft in Band-, Membran- und Röhrenform entleerten Schleimmassen. Während die mikroskopischen Schleimentleerungen zumeist mit dem

Stuhl innig vermengt sind, werden die großen Schleimmassen auch ohne Stuhl, isoliert, mitunter unter starken kolikartigen Schmerzen, „*Nothnagels* Schleimkoliken", entleert. Diese großen Schleimmassen gehören auch zu den früher erwähnten Ausnahmen und sind eben nicht die Folge und das Produkt eines Katarrhes, sondern einer nervös bedingten funktionellen Schleimsekretion, der sog. Myxoneurose. Zu den nicht auf einem Katarrh beruhenden Schleimbildungen und Schleimentleerungen gehört auch der zarte lack- oder firnisartige Schleimüberzug wie auch makroskopisch sichtbare Schleimklümpchen auf den harten, eingetrockneten Stuhlmassen. Die Menge des produzierten und auch ausgeschiedenen Schleimes steht vielfach nicht im Einklang mit der Ausdehnung der Schleimhautläsion, so sehen wir z. B. bei der Colitis membranacea nicht selten, daß ganz kleine Schleimhautregionen riesige Schleimhautmengen produzieren können. Weiters ist wichtig, zu bemerken, daß die Menge des ausgeschiedenen Schleimes schon wegen der geringen Widerstandskraft desselben gegenüber der tryptischen Verdauungskraft des Darmsaftes in hohem Maße vom Orte der Schleimproduktion abhängig ist. Schon aus diesem Grunde wird beim Dünndarmkatarrh im Stuhl sehr wenig und auch das nur bei beschleunigter Darmperistaltik oder oft auch gar kein Schleim nachzuweisen sein, außerdem wird hierfür aber auch die Tatsache maßgebend sein, daß die Dünndarmschleimhaut an und für sich bedeutend weniger Schleim bildet als der Dickdarm. Je tiefer also der Sitz des Katarrhes im Darm und besonders im Dickdarm sein wird, um so reichlicher wird aus obigen Gründen der makroskopisch sichtbare Schleim sein. Außer der Menge des Schleimes ist aber auch die Art der Beimischung desselben zu den Stuhlmassen von Bedeutung und maßgebend für die Lokalisation der katarrhalischen Darmerkrankung. Je inniger die Schleimflöckchen mit dem Stuhl vermischt sind und je feiner sie sind, um so höher wird der Ursprungsort im Dickdarm, ja unter besonderen Umständen auch im Dünndarm sein, je weniger sie vermengt sind bzw. sie nur der Oberfläche des Stuhles anhaften oder sogar isoliert entleert werden, um so tiefer wird der locus morbi im Dickdarm sein. Nach alledem ist es wohl verständlich, daß der makroskopisch sichtbare Schleim in der Mehrzahl der Fälle aus dem Dickdarm stammen wird. Schließlich seien auch die Kennzeichen des Schleimes erwähnt. Er ist leicht zu erkennen an der fetzigen, glasig durchscheinenden oder bei reichlicherem Zell-, Eiweiß- und Fettgehalt auch trüben, undurchsichtigen Beschaffenheit. Für gewöhnlich ist er farblos bis weiß, aber mitunter auch kotbraun. Je feinere Flöckchen und Fetzen er bildet, um so schwieriger wird seine Erkennung sein und um so ähnlicher kann er unverdauten Obst- und Gemüseteilchen, z. B. gequollenen Kartoffel- und Rübenresten, sein. Auf schwarzem Grunde oder auch auf einer schief gestellten und von unten beleuchteten Glastafel kann man diese Fetzchen in den mit Wasser gut verrührten, am Glas herabfließenden Fäkalmassen leicht erkennen, da sie sich als transparente glasige Flocken und Streifen gut abheben. Unter dem Mikroskop erscheint der Schleim in großen, oft kaum sichtbaren Massen, die nach Essigsäurezusatz durch die stattfindende Mucinfällung dicht, streifigfädig und getrübt werden. Sehr oft enthält der Schleim verschollte Darmepithelien mit Einbüßung der Form, ferner Leukocyten, Bakterien und allerhand Detritus, in gewissen Fällen auch rote Blutkörperchen. Im Dünndarmschleim

fällt der geringere Zellgehalt, der größere Bakterienreichtum und die Anwesenheit von Bilirubinkörpern und Bilirubinnadeln auf. Der Bilirubingehalt läßt sich in solchen Fällen auch durch die Grünfärbung mit der Sublimatprobe nachweisen. Je stärker im allgemeinen der Zellgehalt des Schleimes ist, um so hochgradiger ist wahrscheinlich der Entzündungszustand der betreffenden Schleimhautpartie. In färberischer Hinsicht charakterisiert sich der Schleim durch die Grünfärbung mit *Ehrlich*schem Triacid und durch Violettfärbung mit Thionin.

Der akute Darmkatarrh

ist eine sehr häufige Erkrankung, sie betrifft nur in selteneren Fällen den ganzen Darm, häufiger nur einzelne Teile desselben. Die Intensität der Schleimhautentzündung schwankt dabei zwischen kaum nachweisbaren Epithelläsionen und zwischen schweren, bis zu Geschwürsbildungen gehenden anatomischen Veränderungen. Während die leichteren Formen gar nicht in ärztliche Behandlung gelangen, sondern mit traditionell überlieferten Hausmitteln behandelt werden, können die schweren Formen im zarten Kindesalter und bei geschwächten alten Leuten auch gefährlich werden. Epidemisches Auftreten ist ihm besonders im Sommer eigen. In ätiologischer Hinsicht kommen vielerlei Ursachen in Betracht, u. zw. erstens Nahrungsschädlichkeiten, dann toxische und infektiöse Momente und schließlich auch Erkältungen.

Zur ersten Gruppe gehören die ganz akut, plötzlich auftretenden Durchfälle nach Genuß zu reichlicher oder zu ungewöhnlicher Nahrung, die gar nicht verdorben sein muß und weder im Aussehen noch im Geschmack auch nur die geringsten Veränderungen aufweist. Man sieht z. B. bei manchen Menschen, besonders im Sommer nach Genuß von 1—2 Glas kellerkühler, auch abgekochter Bauernmilch, besonders wenn sie ohne Brot getrunken wurde, ganz plötzlich auftretenden explosiven Durchfall und im Winter dasselbe nach reichlicherem Genuß von Sauerkraut. Diese Durchfälle treten zumeist schon nach einer halben bis einer Stunde unter Kollern und eventuellem Bauchschneiden auf. Das Kraut erscheint in diesen Fällen in den Faeces sozusagen unverändert wieder. Ob in diesen Fällen äußerlich nicht wahrnehmbare Zersetzungen mit Toxinbildung oder die besondere Eigenart der Nahrung so explosiv wirken, ist wohl schwer zu entscheiden, mir dünkt, daß außer der Toxinbildung auch die besondere Empfindlichkeit des Darmes gegenüber bestimmten Nahrungsstoffen eine Rolle spielt, wofür ja auch die Tatsache sprechen würde, daß von mehreren Leuten, die zur selben Zeit dieselbe Milch bzw. dasselbe Kraut gegessen haben, nur vereinzelte Individuen daran erkranken und im Wiederholungsfalle immer wieder erkranken. Während beim Kraut eher an Toxinbildung zu denken ist, scheint mir bei der kalten Bauernmilch neben der Möglichkeit minimaler Zersetzungen die größere Rolle der höhere Fettgehalt zu spielen, wie dies auch bei den nach Genuß der außerordentlich fettreichen Büffelmilch auftretenden Durchfällen zweifellos der Fall ist. Für diese letztere Annahme würde auch die Beobachtung sprechen, daß dieser Milchdurchfall ausbleibt, wenn diese Menschen zur Milch reichlich Brot essen. Weniger auffallend scheinen uns Durchfälle bei ungewöhnlichen und unzweckmäßigen Zusammenstellungen von Speisen, etwa auch zu

kalten Speisen oder wenn die Nahrung schon mehr oder weniger verdorben war, also Toxine schon mit sich geführt hat und außerdem im Darm zu weiterer Toxinbildung noch Gelegenheit war. Als besondere Schädlinge wären zu erwähnen des Ptomaingehaltes wegen Fleisch, Wurstwaren und Fische sowie rohes zersetztes Obst, frische Gurken, saure Kartoffeln, konservierte grüne Bohnen und Erbsen, schlechtes Fett, von den Getränken schlecht vergorenes, unrein gehandhabtes oder zu kaltes Bier, junge Trauben- und Obstweine sowie vor allem der Abusus in alcoholicis. Hervorhebenswert ist, daß die Entleerungen in diesen Fällen zumeist vorerst noch keinen Schleimgehalt aufweisen. Nur in seltenen Fällen sind die Stühle dünnbreiig, gelatinös, also schleimhaltig, in der Farbe zumeist hellgelb, wie es eben dem Dünndarmstuhl zukommt. Während es bei den leichteren Fällen mit einigen Entleerungen sein Bewenden hat, ist dies in den Fällen mit den gelatinösen Stühlen erst nach vollständiger Entleerung des Darmes und kompletter Nahrungsenthaltung der Fall. In der Gesamtheit der Fälle kann man natürlich nicht ohneweiters, wie es für gewöhnlich geschieht, von einem Darmkatarrh sprechen, sondern man muß — die Möglichkeit rascher Verdauung von Dünndarmschleim allerdings vor Augen haltend — die Benennung für jene Fälle reservieren, welche das wichtigste Zeichen des Darmkatarrhes: den Schleim im Stuhle haben. *Nothnagel* bezeichnete die ganze Gruppe dieser Fälle als Enteritis ex indigestione, während *Adolf Schmidt* individuelle Indisposition als Ursache annahm.

Als häufige Ursachen des Darmkatarrhes kommen die schon früher erwähnten toxischen Substanzen in Betracht. Diese können in der Nahrung entweder schon vorgebildet sein oder erst im Darm unter Bakterienwirkung entstehen, demnach werden solche Darmkatarrhe als toxische bzw. bei Mitwirkung von Bakterien als infektiös-toxische zu bezeichnen sein. Von den Bakterien kommen als solche Giftbildner in Nahrungsmitteln besonders der Proteus und die Kolibakterien, im Darm die Paratyphusbacillen, u. zw. besonders der Bacillus paratyphi B, der Bacillus enteritidis Gärtner, der nach *Schottmüller* mit dem vorhergehenden identisch sein soll, ferner der Bacillus enteritidis sporogenes Klein und der anaërobe Bacillus botulinus van Ermengem. Diese Bakterien können auch primär in den Darm gelangt sein, im Darminhalt gut gedeihen und durch Giftbildung zu reinem, toxischem Darmkatarrh führen oder sie siedeln sich in der Darmwand an und erzeugen mehr oder weniger schwere Allgemeininfektionen, wie z. B. der Paratyphus B sowohl in Form eines toxischen Darmkatarrhes, wie aber auch in Form einer dem echten Typhus sehr ähnlichen schweren Allgemeinerkrankung auftreten kann.

Zu den rein toxischen Substanzen gehören die von außen zugeführten Schwermetalle, wie Hg, Cu, Pb, Ag, ferner As, P, Jod, dann die Kresole, die drastischen Abführmittel, sowie schließlich die Säuren und Alkalien. Zu den toxischen Darmkatarrhen sind zu rechnen auch die Darmkatarrhe bei schwerer Sepsis, bei schwerer urämischer Nephritis und nach ausgedehnten Verbrennungen der Haut.

Als drittes ätiologisches Moment kommen die Infektionen in Betracht, bei denen der Darmkatarrh oft mehr eine Teilerscheinung einer Allgemeinerkrankung ist, er kann aber, wie wir z. B. während der schweren Influenzaepidemie sehen

konnten, auch im Vordergrunde der Erscheinungen stehen. Es gelingt einerseits bei manchen schon nach dem Auftreten (epidemisch) und nach dem Verlauf als absolut sicher infektiös zu bezeichnenden Darmkatarrhen nicht immer den Krankheitserreger zu identifizieren, anderseits ist es aber auch möglich, daß gleichartige Katarrhe auf verschiedener infektiöser Grundlage entstehen können, wie z. B. die Cholera nostras in ätiologischer Hinsicht keinen einheitlichen Zustand darstellt. Besonders als Begleiterscheinung finden wir den Darmkatarrh bei Typhus abdominalis, bei der Cholera asiatica, bei tuberkulösen und aktinomykotischen Prozessen.

Mit schweren Dickdarmveränderungen einhergehend wären dann zu erwähnen die bacilläre und Amöbenruhr. Auch Streptokokken kann man mitunter so reichlich im Stuhl, besonders im Schleim finden, daß auch ihnen in manchen Fällen eine ätiologische Rolle zugesprochen werden muß.

Schließlich seien die Kälteschäden erwähnt. Es ist allgemein bekannt, daß manche Leute durch Sitzen auf naßkaltem Boden oder einer kalten Steinbank oder wenn sie nasse, kalte Füße bekommen, an Durchfall erkranken, bei manchen genügt auch schon die Abkühlung des Bauches nach Abdecken desselben, um eine Verschlimmerung eines bestehenden Darmkatarrhes herbeizuführen. Es gibt so kälteempfindliche Menschen, daß selbst im Hochsommer ein Freibad katastrophale Wirkungen haben kann. Es ist leicht verständlich, daß der Kältereiz reflektorisch sowohl die Blutcirculation, wie auch die Peristaltik des Darmes verändern und dadurch hier einen locus minoris resistentiae schaffen wird.

Der akute Darmkatarrh beginnt ganz plötzlich, mit Darmstörungen, während das Allgemeinbefinden am ersten Tag nur dann gestört ist, wenn auch der Magen daran beteiligt ist, sonst treten erst im weiteren Verlaufe Abgeschlagenheit, Mattigkeit, ja in schwereren Fällen Bettlägerigkeit und sogar auch hochgradiges Schwächegefühl in Erscheinung. Im weiteren Verlaufe ist das Befinden und Aussehen der Kranken in erster Linie davon abhängig, ob mehr die Infektion oder mehr die Intoxikation in durchdringender Weise wirksam ist. Ist der Magen von vornherein mitbeteiligt, so klagen die Kranken zuerst über Appetitlosigkeit, Aufstoßen, belegte Zunge, faden pappigen Geschmack, üblen Geruch aus dem Munde, dann treten Üblichkeit, Brechreiz und eventuell auch Erbrechen auf.

Am auffallendsten und bedeutsamsten sind aber die Veränderungen des Stuhles und der Durchfall. Die Zahl der Stühle schwankt je nach der Schwere der Erkrankung zwischen 5—10, ja sogar 20 und mehr innerhalb 24 Stunden. Während die ersten Entleerungen noch fest oder breiig sind und fäkulent riechen, werden die späteren Entleerungen immer dünnflüssiger, ja sogar wässerig, verlieren immer mehr den stuhlartigen Geruch und werden unter starkem Druck und unter Geräuschen spritzend entleert. Oft glaubt der Kranke nur Gase zu entleeren und derweil gehen flüssige und schleimige Partikelchen mit. Den Entleerungen gehen oft ziemlich starke kolikartige Leibschmerzen voraus und unter Kollern und Rumoren im Bauch wird der flüssige Inhalt im Darm rasch weiterbefördert; sobald man diese Erscheinungen im Colon transversum fühlt, erfolgt auch schon in kürzester Zeit, zumeist nicht mehr aufhaltbar, die explosive Entleerung. Es tritt darnach bedeutende Erleichterung ein, die aber nur so lange andauert, bis sich immer wieder etwas von der schwappenden Flüssigkeit und

den Gasen unter denselben Erscheinungen entleert. Die Geräusche und die kolikartigen Leibschmerzen sind die Folge der gesteigerten Peristaltik. Die Leibschmerzen sind besonders intensiv, wenn auch der Dickdarm erkrankt ist. Der Bauch ist zumeist aufgetrieben, mitunter aber auch eingezogen, bretthart gespannt und entweder diffus druckschmerzhaft oder hauptsächlich über dem erkrankten, bzw. dem am meisten betroffenen Darmabschnitt, wo auch die spontanen Schmerzen am stärksten sind. Die so lokalisierte Stelle gibt dann auch gedämpften Schall, das sog. *Traube*sche Phänomen.

Die Stühle sind, wenn sie aus den oberen Darmpartien stammen, hell, gelbgrün gefärbt, weil sie noch unveränderten Gallenfarbstoff enthalten und daher die *Gmelin*sche Reaktion und mit konzentrierter wässeriger Sublimatlösung Grünfärbung geben. Schleim wird bei stärkerer Erkrankung so reichlich gebildet, daß er im Stuhl fast immer noch nachweisbar ist. Er ist mit dem Stuhl innig vermischt und gibt ihm oft eine gelatinöse oder geleeartige Beschaffenheit. Auf der Glasplatte ist er an der glasigen oder fetzigen Form leicht zu erkennen, nicht selten ist er auch blutig tingiert. Mikroskopisch sprechen für die Dünndarmabstammung des Schleimes der Nachweis von Bilirubinkörnern in zellförmiger Anordnung oder von Bilirubinkrystallen, ferner obige Bilirubinreaktionen im Schleim, dann der Nachweis von halbverdauten Zellen oder isolierten Zellkernen und reichlicheren Bakteriengehaltes im Schleim. Bemerkenswert ist, daß bei infektiöser Ätiologie des Darmkatarrhes sowohl der Schleimgehalt wie auch der Zellgehalt des Schleimes ein reichlicherer ist. Neben dem Schleim finden sich aber auch unverdaute Nahrungsreste, die oft mit freiem Auge erkennbar sind. Findet man besonders reichlich Fleisch- und Fettreste neben den verschiedenen Gemüsesorten, so spricht man von Lienterie. In anderen Fällen lassen sich die einzelnen Nahrungsbestandteile nur mikroskopisch nachweisen, u. zw. wird man, je nachdem ob die Gärungs- oder die Fäulnisprozesse überwiegen, mehr die Zeichen der gestörten Kohlenhydratverdauung, also reichlich unverdaute, mit Jod färbbare Stärkekörner und Granulosebacillen finden, während im letzteren Falle reichliche Muskelfasern, Fettropfen, Fettsäuren und phosphorsaure Ammoniakmagnesia das Bild beherrschen. Auch äußerlich unterscheidet sich der Stuhl dieser beiden Darmprozesse wesentlich voneinander, während er bei den Gärungsprozessen hellgelb und schaumig, sauer reagierend ist, sieht der Stuhl bei den Fäulnisprozessen dunkel aus, ist arm an Gasblasen, riecht stark stinkend und reagiert alkalisch.

Der ganze soeben besprochene diarrhoische Komplex kann aber beim Darmkatarrh auch fehlen, ja es kann sogar Verstopfung bestehen, wenn der Dickdarm gesund ist, also vom Katarrh verschont blieb, ja er fehlt selbst bei circumscripten Katarrhen des oberen Dickdarmes, so daß in solchen Fällen oft nur die Lokalisation der spontanen Schmerzen und die eventuelle Druckschmerzhaftigkeit als Fingerzeig auf den erkrankten Darm dient. Auch der außerordentlich lästige Stuhldrang, Tenesmus, gehört nicht zum Bilde des Dünndarmkatarrhes, er kommt erst komplikativ hinzu, u. zw. erst dann, wenn auch der Mastdarm katarrhalisch erkrankt ist.

Die übrigen Begleiterscheinungen des Darmkatarrhes hängen in erster Linie von der Natur des Katarrhes, d. h. davon ab, ob mehr die Infektion oder

mehr die Intoxikation überwiegt. Während bei den infektiösen und auch bakteriotoxischen Katarrhen hohe Temperaturen, wenn auch von kurzer Dauer, zum Bilde gehören, so zeichnen sich die durch Nahrungsschädigung und anderweitige Toxine bedingten Katarrhe zumeist durch vollständige Fieberlosigkeit oder höchstens ganz kurz dauernde Fiebersteigerungen aus. Ein Herpes labialis sowie Milzschwellung kommt nur den infektiösen Formen zu. Da nun bei diesen mitunter mehr das Bild einer Allgemeininfektion mit Kopfschmerz, Schwindel, Kreuz- und Gliederschmerzen sowie mit Benommenheit und trockener belegter Zunge vorherrschend ist, so können der Abdominaltyphus wie auch der Paratyphus in differentialdiagnostische Erwägung kommen. In anderen Fällen überwiegen mehr die Intoxikationserscheinungen und die Folgen des starken Wasserverlustes, wie Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen, Wadenkrämpfe, Teilnahmslosigkeit, kolossale Hinfälligkeit und sogar Herzschwäche mit Kollapserscheinungen; diese letzteren kommen besonders bei Kindern und Greisen vor.

Der Harn ist für gewöhnlich spärlich, konzentriert und enthält oft Eiweiß und Cylinder mehr oder weniger reichlich. Nicht zu übersehen ist auch das reichliche Indican im Harn.

Der Verlauf der akuten Enteritis hängt in erster Linie von der Entstehungsursache ab. Während einfachere Schädigungen durch Nahrungsmittel und Erkältungen nur kurz dauernd sind, können infektiöse und auch schwere toxische Katarrhe viele Wochen andauern. Die akuten Katarrhe heilen zumeist rasch aus, allerdings bleibt häufig eine starke Empfindlichkeit des Darmes und Neigung zu Rückfällen zurück. In manchen Fällen, besonders wenn sich die Kranken nicht entsprechend schonen können, gehen akute Katarrhe nicht in Heilung über, sondern bilden die Grundlage zur Entwicklung chronischer Katarrhe. Nicht selten sieht man im Anschluß an die Enteritis eine mehr oder weniger lang dauernde Obstipation sich entwickeln. Die Prognose ist ja für gewöhnlich absolut gut, nur bei schweren toxischen und infektiösen Katarrhen, besonders wenn sie kleine Kinder oder alte decrepite Leute betreffen, ist besondere Vorsicht am Platze.

Als ernste Komplikationen kommen infolge einer Invasion von Darmbakterien in die Blutbahn die Kolibacillensepsis mit all ihrenFolgezuständen und die Durchwanderungsperitonitis in Betracht.

In differentialdiagnostischer Hinsicht wird man bei den fieberhaften infektiösen Katarrhen den Paratyphus, eventuell sogar den Typhus abdominalis, bei heftigen Kolikschmerzen die Crises enteriques, bei blutig-schleimigen Stühlen die Ruhr und schließlich bei Epidemien die Cholera asiatica in Berücksichtigung ziehen müssen.

Die Therapie des akuten Darmkatarrhes, welcher Genese er auch sei, wird nur dann eine zweckmäßige sein, wenn sie einerseits der Forderung nach ehester Entleerung des schädlichen Materiales und anderseits der Forderung nach Ruhigstellung und sorgfältigster Schonung des Darmes entspricht. Die erste dieser beiden Forderungen wird erfüllt durch die Verwendung eines sicheren, aber möglichst wenig reizenden Abführmittels, wie des Ricinusöles, des Bitterwassers oder des Kalomels. Von der Anwendung eines solchen Abführmittels darf man sich auch durch das Bestehen eines Durchfalles nicht abbringen lassen, denn oft sieht man erst nach der Verabreichung desselben den Abgang alter zersetzter

hochtoxischer Stuhlmassen. Gibt man einmal das Adstringens oder das die Peristaltik hemmende Mittel zu früh, so erlebt man nur zu oft, daß deren Wirkung nicht anhaltend ist und sehr rasch wieder Rückfälle eintreten. Häufiger und leichter als Ricinusöl und Bitterwasser wird aus zweierlei Gründen Kalomel gegeben und genommen, u. zw. ist der erste Grund eine reine Geschmacksfrage und ist daher vielfach vom Kranken abhängig, der zweite Grund ist in der allgemein-ärztlichen Annahme einer darmdesinfizierenden Wirkung des Kalomels verankert. Während es ohneweiters einleuchtend ist, daß das geschmacklose Kalomel leichter zu nehmen ist als das Ricinusöl oder das Bitterwasser, ist die Auffassung von der darmdesinfizierenden Wirkung des Kalomels experimentell widerlegt, da die Bakterienmenge im Darm nach der Kalomelverabreichung eher reichlicher war als vorher und außerdem wurde darnach sogar eine Schädigung des Darmepithels beobachtet. Trotz dieser Erkenntnis bleibt aber das Kalomel besonders bei infektiösen und fieberhaften Katarrhen das souveräne Evakuationsmittel. Die gewöhnliche Dosis ist in diesen Fällen vom Ricinusöl 1—2 Eßlöffel, vom Bitterwasser 1 Glas voll und das Kalomel wird zu 0·20—0·30 zweimal in einstündlichem Intervall gegeben. Ist nun darnach der Darm von der schädlichen Noxe genügend befreit, so hört der Durchfall mit dem Wegfall der Ursache, besonders bei Nahrungsenthaltung, zumeist von selbst auf, tritt dies jedoch nicht ein und sind die Entleerungen aber nicht mehr fäkulent, so sind erstens die die Entzündung und die Sekretion hemmenden Adstringenzien und zweitens eventuell die die Peristaltik hemmenden Opiate am Platze. Zur Anwendung der letzteren kommt es beim akuten Darmkatarrh für gewöhnlich gar nicht oder höchstens dann, wenn die durchfälligen Entleerungen sonst nicht zu beheben sind und außerdem mit starken Kolikschmerzen verbunden sind. Als Adstringens bewährte sich das Bismut eventuell mit Tannalbin aa 0·50 nach jedem Stuhl 1 Pulver bestens. Man kann das Bismut als subnitricum, carbonicum, subgallicum, ferner als subsalicycum (Gastrosan) oder schließlich als Orphol mit Kalksalzen gemischt geben.

Sobald auch Kolikschmerzen bestehen, gehört der Kranke ins Bett und ein Thermophor oder *Prießnitz*scher Umschlag auf den Bauch wird als wohltuend empfunden. Hören die Schmerzen und die Durchfälle trotzdem nicht auf, dann genügen die Adstringenzien nicht und die Indikation zur Verwendung der Opiate ist gegeben. Allerdings muß bei Kindern und alten Leuten vor der allzu frühen und allzu freigebigen Anwendung derselben nachdrücklichst gewarnt werden. Nicht unerwähnt darf ich lassen die von *Stumpf* eingeführte Bolus alba in Tee oder bei starken Kolikschmerzen auch mit Pantopon od. dgl. kombiniert. Sowohl die Bolus alba wie die Tierkohle haben besonders während des Krieges bei den vielen, oft mannigfaltigsten Durchfallskrankheiten recht gute Resultate gezeitigt. Schließlich sind auch noch zu erwähnen zwei auf dem Wege des Sympathicus wirksame medikamentöse Substanzen, u. zw. die centralafrikanische Droge: Uzara und das Adrenalin, von welchen Uzara nach meinen Erfahrungen mehr bei chronischen Durchfällen wirksam ist. In manchen Fällen ist dem Adrenalin auch per os, besonders aber per klysma, eine günstige Wirkung nachzurühmen.

Von weit größerer Bedeutung ist aber für die Heilung der akuten Enteritis die strenge diätetische Behandlung, deren Aufgabe in der Schonung des Darmes

gipfelt. Am besten entspricht man dieser Forderung in der ersten Zeit der Erkrankung durch die absolute Nahrungsenthaltung, u. zw. wenn möglich 1—2 Tage lang. Der dabei auftretende, oft quälende Durst wird am besten mit kaltem Tee und Kognak- oder Rotweinzusatz, ferner mit Heidelbeertee oder auch mit Eiweißwasser gestillt. In ganz schweren Fällen haben *v. Noorden* und *Salomon* 2—3 Hungertage — während welcher man dem Wasserbedürfnis mit intravenösen oder eventuell subcutanen Infusionen von physiologischer NaCl-Lösung oder 5%iger Traubenzuckerlösung entspricht — einer Periode von 1—2 Rohrzuckertagen vorausgeschickt. Der Wert dieser Rohrzuckertage liegt in der raschen Spaltung und Resorption des Rohrzuckers. Die Menge des Rohrzuckers beträgt 250—300 *g* und gereicht wird er in Glühwein oder Himbeersaft. Solange der anfängliche Durchfall noch stark ist und fäkulente Beschaffenheit besitzt, ist es unzweckmäßig, die teleologisch richtige evakuatorische Tätigkeit des Darmes diätetisch oder medikamentös zu hemmen. Bei Schwächeanwandlungen sind Alkohol, Kognak und Glühwein mit Saccharin gesüßt am Platze. Erst wenn der Stuhl nicht mehr fäkulent ist, gibt man stopfende Nahrungsmittel, wie Eichelkakao, Eichelkaffee, Schokolade, Schleimsuppen von Hafer, Sago, Reis, ferner Heidelbeerabkochung, Heidelbeergelee, Heidelbeerwein oder Rotwein. Während die Milch sozusagen immer sehr schlecht tut, hat 3tägiger Kefir günstige Wirkung. Auch die Verwendung von Eiern hat in vielen Fällen eine deletäre Wirkung. Zulagen an Speisen kommen erst in Betracht, wenn der Darm sich schon etwas beruhigt hat, u. zw. zuerst Fleisch- und Fruchtgelees, dann gibt man nach und nach zarte extraktivarme, weiße Fleischsorten in fein püriertem Zustande, geschabtes rohes Beefsteak, geschabten Schinken, absolut gute frische Butter und die zarteren Gemüsesorten ausschließlich in Püreeform: Spinat, Karotten, Spargelköpfe, schließlich auch Kartoffelpüree. Hier kann man aber auch schon Cakes, alte Semmeln und Zwieback gestatten.

Da es sehr leicht und rasch zu Rückfällen kommt, ist der Kranke erstens vor den speziell individualiter schädlichen Ursachen und zweitens vor den ganz allgemein als schädlich geltenden Momenten wie Erkältung und den folgenden Nahrungsmitteln: grobes Brot, Gemüse, rohes Obst, vor zu sauren, zu gewürzten und zu fetten Speisen, ferner vor Germspeisen, vor kalten Getränken und noch gärenden oder zu kohlensäurereichen alkoholischen Getränken, wie vor Bier und anderen, zu schützen.

Der chronische Darmkatarrh.

Der chronische Darmkatarrh ist ebenso wie der akute entweder primärer oder sekundärer Natur, d. h. die schädigende Ursache greift entweder direkt an der Darmwand an oder aber der Katarrh ist erst die Folge anderer mit dem Darm direkt oder indirekt in Verbindung stehender Organerkrankungen. Die chronischen primären Katarrhe entstehen entweder aus einem nicht zur Ausheilung gelangten bzw. infolge ungenügender Schonung mehrmals rezidivierenden akuten Darmkatarrh oder ihre Entwicklung ist von vornherein eine allmählich schleichende. In jedem Falle muß aber die zum Katarrh führende Ursache mehr oder weniger beständig auf die Darmschleimhaut einwirken, damit es zur Ent-

wicklung eines chronischen Katarrhes kommt. Als solche Ursachen kommen auch hier Schädigungen durch die Nahrung, wobei ein schlechtes Gebiß eine wesentliche Rolle spielen kann, dann Infektionen wie die Tuberkulose und die Ruhr, Intoxikationen, Erkältungen, allzu reichliche Anwendung von Abführmitteln, schließlich die Wärme und die Reizungen der Darmwand durch stagnierende harte Stuhlknollen in Betracht. Ganz anderer Art sind naturgemäß die Entstehungsursachen der sekundären chronischen Darmkatarrhe, als welche zu gelten haben: Lageanomalien, Geschwülste und Verengerungen des Darmes selbst, dann Magen- und Pankreaserkrankungen sowie die Kreislaufstörungen infolge von Herz- und Lungenerkrankungen und besonders infolge der Lebercirrhose. Eine wichtige Rolle bei der Entstehung vieler mehr oder weniger schwerer Darmkatarrhe spielen auch die sog. intestinalen Dyspepsien, d. s. die *A. Schmidt* und *Strasburger*sche Gärungs- und Fäulnisdyspepsie, bei welchen man heute noch im unklaren ist, ob die Ursache — wie *A. Schmidt* meint — in primärer Veränderung der Magen- und Darmschleimhaut: Verdauungsschwäche oder in Schädigungen durch die Nahrung oder endlich in Änderungen der Darmflora gelegen ist. Aller Wahrscheinlichkeit nach dürfte der letzteren hierbei eine weit größere Bedeutung zukommen als man noch vor kurzem vermuten konnte. Nach *A. Schmidt* besteht das Wesen dieser Dyspepsien in einer Verdauungsschwäche des Darmes, deren Schwerpunkt in der primären Störung der Ausnutzung der Nahrung liegt. Während *A. Schmidt* und *Strasburger* sie als funktionelle Erkrankungen auffassen, werden sie von *v. Noorden* u. a. als bakteriogene Erkrankungen bezeichnet, die auf dem Wege mehr oder weniger starker Darmreizung zur Bildung von Darmkatarrhen führen. Nach den ersteren ist die Verdauungsschwäche und die ihr zufolge entstandene besondere Art des Nährbodens, d. i. der überaus reichliche Stärkegehalt des Ileocöcalinhaltes, das Primäre und die darauf stattfindende reichliche Bakterienwucherung das Sekundäre, während nach *v. Noorden* Gärungsdyspepsie auf abnormer bakterieller Tätigkeit beruht, die zur Entfaltung kommt, wenn gärfähiges Material, wie Cellulosehüllen und nicht ganz aufgeschlossene Stärke, in größerer Menge in die Zone der säurebildenden Kohlenhydratfresser, d. i. ins untere Ileum und Coecum gelangt. Hier erfolgt dann durch diese Mikroben der Abbau der Cellulose und die Gärung der freiwerdenden Stärke. Nach der ersteren Ansicht würden also die Kohlenhydrate infolge der primären Verdauungsschwäche im ungenügend vorverdauten Zustande bis ins Gebiet der Kohlenhydratfresser gelangen, während *v. Noorden* die Ursache der ungenügenden Vorverdauung der Kohlenhydrate in der durch Gärungsreize bedingten Beschleunigung der Dünndarmpassage erblickt. Hierbei bleibt aber die Frage unbeantwortet, warum gerade die Kohlenhydratverdauung in so hervorstechender Weise gestört ist, da doch bei einfacher Beschleunigung der Motilität auch die übrigen Nahrungsbestandteile zum mindesten in gleicher Weise, wenn schon nicht in stärkerem Maße, Ausnützungsstörungen aufweisen müßten. Erwähnenswert ist, daß man mitunter, besonders bei überaus reichlichem Angebot an cellulosereicher Kohlenhydratnahrung, akut auftretende und auch ebenso rasch vorübergehende Gärungen beobachten kann, die eventuell im Sinne eines Versagens der Verdauungskraft unseres oberen Dünndarmes bei akuter übermäßiger Inanspruchnahme zu werten wären.

Die intestinale Gärungsdyspepsie ist eine ziemlich häufige Erkrankung, die aber auch heute noch sehr oft unerkannt bleibt und als einfacher Darmkatarrh angesehen wird. Erst wenn die gewöhnliche Behandlung des Darmkatarrhes zu keinem Resultat führt und sich in die Länge zieht, wird nun von fachkundiger Seite die wahre Natur der Erkrankung aufgedeckt und die Erkrankung schlagartig zur Ausheilung gebracht. Die Erkrankung verläuft für gewöhnlich chronisch und wird dabei nicht selten latent, was dann als Besserung oder Heilung imponieren kann, sobald aber das Nahrungsangebot an gärfähigem Material zu reich ist, tritt sofort wieder eine bedeutende Verschlimmerung ein. Im Allgemeinbefinden verursacht die Erkrankung zumeist keine Störung, auch das Körpergewicht verändert sich nicht. Lokal findet sich am Abdomen, dem Sitze der Gärung entsprechend, wie auch sonst bei Prozessen im unteren Dünn- und oberen Dickdarm die Gegend des Nabels oft meteoristisch aufgetrieben und auch die Ileocöcalgegend druckschmerzhaft, was zu Irrtümern leicht Anlaß geben kann. Die Kranken klagen nicht selten über starkes Rumoren und Kollern im Bauch, reichlichen Gasabgang und besonders über Diarrhöen, die Zahl der Entleerungen schwankt zwischen 3—6 pro Tag; der Stuhl ist dünn- bis dickbreiig, locker gefügt, reichlichst mit Gasblasen durchsetzt, was ihm eine schaumige Beschaffenheit gibt. Beim Stehen im warmen Zimmer oder im Brutschrank schreitet die Gärung fort, der Gasgehalt wird größer und die Stuhlmasse nimmt infolgedessen an Volumen bedeutend zu und treibt den Deckel des Stuhlglases in die Höhe. Die Gärungsprobe fällt stark positiv aus. Der Stuhl riecht sauer nach Essigsäure und Buttersäure, die Reaktion desselben ist ebenfalls sauer.

Mikroskopisch findet man besonders nach Kartoffelnahrung reichlich mit Jod sich blau färbende Stärkereste, ferner ebenfalls jodophile granulosehaltige Bakterien, vor allem Klostridien, oft in ganzen Nestern. Auch Hefezellen und lange Fäden von Leptothrix sind zu finden. Muskelfasern und Fette fehlen zumeist und wenn sie nachweisbar sind, zeigen sie keine Ausnutzungsstörung. Schleim ist höchstens hie und da in kleinen Fetzen nachweisbar, für gewöhnlich fehlt er aber überhaupt; nur wenn bereits stärkere katarrhalische Veränderungen entstanden sind, ist er reichlicher vorhanden. Die Sublimatprobe fällt zum Beweise der bereits erfolgten Hydrobilirubinbildung rot aus, nur in seltenen Fällen sehen wir Grünfärbung vom noch unveränderten Bilirubin, u. zw. ist dies zumeist an den früher erwähnten Schleimfetzchen nachweisbar, dann ist aber auch die Salpetersäureprobe positiv. Dieser Befund würde wohl als Beweis einer stärkeren Dünndarmbeteiligung zu gelten haben. Die Sekretionsprüfung des Magens ergibt in diesen Fällen für gewöhnlich keine Abweichung von der Norm.

Für gewöhnlich ist die Darmschleimhaut bei der Gärungsdyspepsie anatomisch nicht erkrankt, es kann aber mitunter vorkommen, daß der Reiz der Gärungsprodukte so intensiv ist, daß er zu katarrhalischen Veränderungen führt, dann sind die Stuhlentleerungen dünnflüssiger und weisen außer den Zeichen der Gärung auch Fäulnisvorgänge auf. In solchen Fällen spricht man vom Gärungskatarrh, dementsprechend ist hierbei auch Schleim im Stuhl.

Die Therapie der Gärungsdyspepsie ist schon durch die Erkennung des Wesens dieser Zustände gegeben und kann demnach nur eine diätetische sein. Das Prinzip derselben ist die Streichung des gärfähigen Materiales, d. i. der

Cellulose und der pflanzlichen Stärke in der Nahrung, womit in den leichteren Fällen die Erkrankung auch schon behoben ist. Viel schwieriger ist dies zu erreichen bei den schweren chronischen Fällen, wo es auch schon zur Entwicklung des Gärungskatarrhes gekommen ist. Während *v. Noorden* zuerst 1—3 Hungertage einschaltet und den Durst nur mit kleinsten Mengen Tee stillt, rät *Schmidt* sofort zu einer Diät, die auf Grund obiger Gesichtspunkte im wesentlichen aus Tee, Kaffee mit Zucker, Fleischbrühe, Eiern, Topfen, geschabtem Schinken, Fleisch und Fisch, Butter, Fruchtgelee und Kakao, Wein und Schaumomelette besteht. Erst nach einiger Zeit sind feinste Cakes und Zwieback gestattet. Streng verboten sind Gemüse wie Kraut, Kohl, Salat, Gurken und Obst, Erdäpfel selbst in Püreeform, Reis, Süßigkeiten und in vielen Fällen auch die Milch. Nur allmählich gelingt es unter dauernder Stuhlkontrolle den Darm wieder an die Kohlenhydrate zu gewöhnen. Trotzdem die Klostridien nicht die eigentlichen Vergärer sind — denn als diese haben nach *A. Schmidt* in erster Linie die Kolibakterien zu gelten — kommt ihrem Nachweise für die Bereitschaft zu Rückfällen, eben weil sie auf diesem an Stärke und Cellulose reichen Medium so gut gedeihen, eine große Bedeutung zu. Nicht selten erlebt man bei dieser diätetischen Umschaltung infolge des vorwiegenden Eiweißgehaltes der Nahrung den Übergang der Gärungsdyspepsie in die Fäulnisdyspepsie oder es entstehen Mischformen von Gärungs- und Fäulnisdyspepsie. Medikamentös gibt man entsprechend der *Strasburger*schen Annahme, daß die Diastasewirkung bei diesen Kranken im oberen Dünndarm eine mangelhafte sei, Takadiastase und Pankrostase sowie außerdem auch Pankreasdispert.

Ebenso wie die soeben besprochene Gärungsdyspepsie zu Darmkatarrhen führen kann, bei längerem Bestande und stärkeren Gärungen sogar regelmäßig dazu führt, so können auch auf der Grundlage des zweiten Typus der intestinalen Dyspepsien, d. i. der Fäulnisdyspepsie, chronisch katarrhalische Veränderungen des Darmes entstehen.

Unter dieser Fäulnisdyspepsie des Darmes versteht man die bakterielle, faulige Zersetzung des Darminhaltes bei mangelhafter Verdauung einer bestimmten Nahrungsqualität. Während bei der Gärungsdyspepsie die Ausnutzungsstörung die Kohlenhydrate betraf, bildet hier die Grundlage der Fäulnis das unausgenützte Eiweiß und das eiweißhaltige Darmsekret. Da diese beiden Substrate für die Fäulnisbakterien einen ausgezeichneten Nährboden bilden, so geben sie dort, wo sie sich länger aufhalten, zu Fäulnisvorgängen Veranlassung. Die im Darm sich normaliter abspielenden Fäulnisvorgänge beginnen erst im Coecum, bis wohin auch noch die Gärungsvorgänge aus dem Ileum reichen können, so daß hier im „Gärkessel des Coecum" beide Vorgänge nebeneinander bestehen können; erst tiefer unten findet sich dann nur mehr Darmfäulnis vor. Auch der Nachweis eines Produktes der Darmfäulnis, des Hydrobilirubins in der Darmschleimhaut, ist geeignet, die eben besprochene Verteilung von Gärung und Fäulnis im Darm zu bestätigen. Behandelt man zu diesem Zwecke den frisch nach dem Tode herausgenommenen Darm mit konzentrierter wässeriger Sublimatlösung, so färbt sich die Schleimhaut, soweit keine Fäulnis stattgefunden hat, also normaliter im Dünndarm von Bilirubin bzw. Biliverdin grün und im Dickdarm zum Zeichen der durch die Darmfäulnis erfolgten Reduktion des Bili-

rubins zu Hydrobilirubin rosa. Da aber die Ileocöcalklappe nur normaliter die obere Grenze der Darmfäulnis darstellt und sie bei Stauungen im Dickdarm kein unübersteigbares Hindernis ist, so können Fäulnisvorgänge aus dem Dickdarm sehr leicht in den Dünndarm aufsteigen. Aber auch dies ist keine Grundbedingung für die Entstehung von Fäulnis im Dünndarm, denn es können sich hier schon primär Fäulnisvorgänge etablieren, wenn es durch Änderung der Beschaffenheit des Darmsaftes zur endogenen Infektion des Dünndarmes mit Dickdarmbewohnern kommt und diese oder mit der Nahrung eingeführte Fäulnisbakterien fäulnisfähiges Material für längere Zeit zur Verfügung haben, dann wird auch schon der Dünndarm Hydrobilirubin enthalten und im Urin wird auch Indican reichlich nachweisbar sein. Führen nun in dieser Weise mechanische Stauungen, wie z. B. Stenosen, schon im Dünndarm zu Fäulnisprozessen, so ist es um so leichter verständlich, daß sie im Dickdarm bei flüssigem bis dünnbreiigem Inhalt zu pathologischer Fäulnis Veranlassung geben werden. Der Stuhl wird bei Fäulnisdyspepsie dunkler gefärbt, alkalisch reagierend, faulig, mitunter sogar aashaft stinkend und dünnflüssiger sein. Mikroskopisch werden Tripelphosphatkrystalle, eventuell Epithelien und weiße Blutkörperchen, bei geschwürigem Zerfall auch rote Blutkörperchen sichtbar sein. Sind die Fäulnisvorgänge schon im Dünndarm, dann finden wir auch reichlich schlecht verdaute Muskelfasern, Neutralfett und Fettsäuren und eventuell auch Kohlenhydrate, wie Kartoffelreste, Gemüse und Obst. Zur Entstehung von Fäulnisdyspepsien kann es immer wieder kommen, wenn irgendwelche Vorgänge im Darm, wie z. B. auch starke Gärungen, den Darm zu stärkerer Sekretion reizen, da diese Flüssigkeit, je eiweißreicher sie ist, für die Fäulnisbakterien um so günstigeren Nährboden bietet. Auch besonderes Nahrungsangebot, wie z. B. eine nahezu reine Fleischkost oder überhaupt Überladung des Magens mit zu schwer verdaulicher oder auch mehr oder weniger verdorbener Nahrung, kann dazu Anlaß geben. Sowohl in diesen Fällen, wie auch besonders in Fällen schlechter Kauarbeit und bei Hypermotilitätszuständen des Magens kommt es zu Überschwemmung der tieferen Darmabschnitte mit ungenügend vorverdautem Material und infolgedessen zu Nährbodenänderungen im Dünndarm und damit zu pathologischer Darmbesiedlung. Solche Hypermotilitätszustände des Magens sind selbstverständlich bei der Achylia gastrica, auch noch bei der Subacidität, kommen aber sogar bei Hyperaciditäten vor, wenn Reizzustände im Duodenum (Ulcus duodeni) oder auch im oberen Dünndarm bestehen. In allen diesen Hypermotilitätszuständen werden alle Arten von Nahrungsmitteln auch in gröberen Brocken in den Dünndarm gelangen und werden nun je nach der im Magen stattgefundenen chemischen Vorverdauung die Dünndarmarbeit mehr oder weniger belasten. Während diese Mehrarbeit vom Dünndarm leicht erledigt wird, wenn der Magen normacid oder hyperacid ist, ist die Belastung ungleich größer und vom Dünndarm nicht mehr sicher ausgleichbar, wenn der Magensaft keine Salzsäure enthält. In diesem Falle wird das rohe und geräucherte Bindegewebe unverdaut bleiben und es werden ganze Fleischstückchen im Stuhl wieder erscheinen, aber auch rohes Obst und rohes Gemüse sowie Hülsenfrüchte und Kartoffeln werden im Stuhl in gröberen Resten wiedergefunden werden. Dieses unverdaute Bindegewebe und überhaupt die eiweißreichen Nahrungsreste bieten den Fäulnisbakterien

günstigen Nährboden und führen dadurch oft zur Fäulnisdyspepsie mit Durchfällen, welch letztere man als gastrogene Diarrhöen zu bezeichnen gewohnt ist. Da aber diese Durchfälle bei Magenachylie nur in einem kleinen Teil der Fälle auftreten und sie auch bei den Sturzentleerungen der Gastroenterostomierten und Resezierten nur in einem geringen Teil der Fälle vorkommen, so kann es sich in diesen Fällen wohl nur um ein Versagen der Dünndarmtätigkeit handeln. Pankreasfunktionsstörungen beobachteten wir eigentlich nur bei sehr langem Bestande dieser Erkrankungen.

Die Behandlung der Fäulnisdyspepsie wird, soweit lediglich eine Störung der Verdauung eiweißhaltiger Nahrung mit ursächlicher Bedeutung vorliegt, in der Streichung solcher Nahrungsmittel, besonders von Fleisch, Eiern und Leguminosen, zu gipfeln haben. Beruht aber die Darmfäulnis nicht nur auf obiger Verdauungsstörung, sondern sind es vorwiegend die eiweißhaltigen Sekretmassen der katarrhalisch oder geschwürig veränderten Darmwand, die zur fauligen Zersetzung Anlaß geben, dann genügt es natürlich nicht, lediglich bei obiger Streichung zu bleiben, sondern es muß eine den gerade obwaltenden Umständen Rechnung tragende strengere Schonungsdiät eingeschaltet werden. Ebenso müssen eventuelle Pankreassekretionsstörungen und eine eventuelle Achylia gastrica bzw. die durch diese bedingte Mehrbelastung des Darmes sorgfältigst in Berücksichtigung gezogen werden. In schweren Fällen sollte die Diätbehandlung grundsätzlich mit einem 1—3tägigen Nahrungsentzug eingeleitet werden, da dieser einerseits durch Nährbodenentzug das Gedeihen dieser Darmbakterienflora unmöglich macht und anderseits die Darmschleimhaut durch den Wegfall jeglicher Darmreizung in günstigster Weise beeinflußt. Es ist selbstverständlich, daß hierbei Bettruhe eingehalten werden muß. Der Durst und eventuelle Schwäche werden am besten mit intravenösen Traubenzuckerinfusionen sowie mit Tee, Rotwein und Kognak bekämpft werden. Die soeben besprochenen Dyspepsien spielen in der Ätiologie der chronischen Darmkatarrhe eine wichtige Rolle, u. zw. sind es besonders die allmählich „schleichend“ sich entwickelnden Darmkatarrhe, deren Ursprung in den chronisch-dyspeptischen Zuständen zu suchen ist.

Zu den allgemeinen Symptomen des chronischen Darmkatarrhes, welcher Genese er auch sei, gehören Unbehagen und diffuses Wehgefühl im Leib, verbunden mit schmerzhaftem Gurren und Kollern, besonders vor der Stuhlentleerung. Oft besteht starkes Völlegefühl und Aufgetriebenheit des Abdomens, welch letztere bezeichnenderweise sich sogar frühmorgens, also in zeitlicher Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme fühlbar macht, während ihre ursächliche Abhängigkeit von der Art der Nahrung außer Zweifel steht. Die Flatulenz ist oft sehr stark. Der Meteorismus kann durch Zwerchfellhochstand asthmatische Beschwerden und Herzpalpitationen auslösen. Die Kranken sind zumeist mehr depressiv gestimmt, nervös, reizbar und in ihrer Arbeitslust und Arbeitsfähigkeit stark beeinträchtigt. Oft ist ihr ganzes Sinnen und Trachten auf den Darm und Stuhl gerichtet, was nur zu häufig zur Entwicklung echtester Stuhlhypochondrie führt.

Die Palpation des Abdomens ergibt oft mehr oder weniger starke Druckempfindlichkeit der Gegend der erkrankten Darmabschnitte, u. zw. mehr um

den Nabel herum beim Dünndarmkatarrh und mehr in den seitlichen Bauchpartien beim Dickdarmkatarrh. Ist auch der Übergang vom Sigma zum Rectum in die Erkrankung einbezogen, so sind die Druck- wie auch die Spontanschmerzen in der Blasengegend, u. zw. die letzteren besonders stark knapp vor stürmischen Stuhlentleerungen. Hervorhebenswert ist auch die große Verwechslungsmöglichkeit zwischen Coecumkatarrhen und chronischen Appendicitiden wegen der gleichartigen Lokalisation der spontanen Schmerzen und des Druckschmerzes beider Erkrankungen. Mannigfach sind auch die Stuhlbeschwerden beim chronischen Darmkatarrh, u. zw. ist charakteristisch ein Schwanken zwischen ausgesprochenen Durchfällen und Verstopfung, es wechseln auch beim selben Kranken Zeiten absoluter Verstopfung mit Zeiten heftiger Durchfälle. Im allgemeinen besteht um so eher Durchfall, je schlechter die Nahrungsausnutzung ist und diese ist um so schlechter, je höher, je stärker und je ausgedehnter der Dünndarmkatarrh ist, beim Dickdarmkatarrh hingegen ist die Nahrungsausnutzung nicht gestört und daher besteht auch zumeist kein Durchfall.

Von besonderer Bedeutung für die Lokalisation des Darmkatarrhes ist die Beschaffenheit des Stuhles. Pathognomonisch für den Darmkatarrh überhaupt ist — wie schon erwähnt — die Anwesenheit von Schleim. Dieser ist beim chronischen Dünndarmkatarrh mit dem Stuhl innig vermengt in Form von makroskopisch sichtbaren, glasig-hyalinen, gelblich gefärbten Klümpchen oder der Stuhl sieht glänzend, wie mit Lack überzogen, aus. Die Farbe des Stuhles ist, solange sich im Dünndarm keine nennenswerten Fäulnisvorgänge abspielen, wegen des Bilirubingehaltes mehr gelblichgrün, sobald sich aber infolge stärkerer Sekretion, Transsudation oder Exsudation eine mehr oder weniger eiweißreiche Flüssigkeit in den Darm ergießt und dieser zur fauligen Zersetzung kommt, dann wird der Stuhl wegen der bereits erfolgten Reduzierung des Bilirubins zu Hydrobilirubin dunkler und beim Überwiegen der Fäulnis mehr oder weniger alkalisch sein.

Mikroskopisch finden wir reichlich wohlerhaltene Muskelfasern, unverdaute Stärkekörner und Fett in verschiedener Form, sowohl tropfen- wie nadelförmig. Abweichungen von dieser Stuhlbeschaffenheit im Sinne der Gärungs- bzw. Fäulnisdyspepsie sind sehr häufig, aber auch leicht verständlich, da die dem Dünndarmkatarrh zukommende Hypermotilität durch die allzu rasche Beförderung des Darminhaltes in die Ileocöcalgegend für diese Erkrankungen die günstigsten Bedingungen schafft. In solchen Fällen ist es oft außerordentlich schwer, das Primäre vom Sekundären zu unterscheiden, da dann das Bild mehr oder weniger verwischt ist. Besonders interessant ist der Stuhl, wenn der Dünndarmkatarrh mit Verstopfung einhergeht, da er in diesen Fällen äußerlich ganz normal aussieht, während er mikroskopisch alle Zeichen der gestörten Dünndarmverdauung aufweist.

Wesentlich anders ist es beim Dickdarmkatarrh, hier besteht entweder Durchfall oder Verstopfung und noch häufiger ein dauernder Wechsel zwischen beiden; nur wenn der Katarrh in diffuser Weise sowohl den Dünn- wie auch den Dickdarm betrifft, sind nahezu dauernd stärkere Durchfälle an der Tagesordnung. Der Stuhl zeigt beim reinen Dickdarmkatarrh keine Ausnutzungsstörung. Schleim findet sich dabei in Form von dicken Klumpen, geformten

Häuten den festen Stuhl überziehend oder in Form von plattgedrückten Membranen, ja auch in Form von Abgüssen des Darmlumens. Ist die Verstopfung vorherrschend, so vermißt man die großen Schleimmassen nicht selten und man findet dann nur eine mehr oder weniger ausgesprochene Glasur von Schleim über dem festen Stuhl. In den durchfälligen Stuhlmassen des totalen Katarrhes beider Darmabschnitte finden wir den Schleim nicht selten in beiderlei Arten, d. h. wie beim Dünndarmkatarrh und beim Dickdarmkatarrh. Nicht zu vernachlässigen ist in Fällen von chronischem Darmkatarrh der Sekretionsbefund des Magens, da er einerseits in ursächlicher Beziehung von Bedeutung sein kann und anderseits auch einen reflektorischen Folgezustand des Darmkatarrhes repräsentieren kann. Der Verlauf des chronischen Darmkatarrhes ist häufig ein jahrelanger; wenn auch eine vollständige Heilung unwahrscheinlich ist, so erreicht man doch durch zielbewußte vorsichtige Diät und Lebensweise ein zufriedenstellendes Befinden. Besonders betonen muß man aber, daß die Neigung zur Aufrollung des ganzen Zustandes eine sehr große ist. Die geringsten Diätfehler, Erkältungen u. s. w. genügen hierzu.

Allein schon die verschiedenartige Nahrungsausnutzung beim Dünn- und Dickdarmkatarrh läßt auf eine ungleichmäßige Beeinflussung des Ernährungszustandes schließen, während der einfache Dickdarmkatarrh in dieser Hinsicht mehr bedeutungslos ist, leidet der Ernährungszustand bei den chronisch-dyspeptischen Dünndarmkatarrhen ganz bedeutend. Die Befallenen magern ab und bekommen durch die Resorption von Darmgiften verschiedenartige Störungen, wie starke Hinfälligkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Foetor ex ore, hochgradige Indicanurie, oft sogar schwere Anämie u. dgl. m.

Für die Behandlung des chronischen Darmkatarrhes ist von ausschlaggebender Bedeutung die Kenntnis der Ursache desselben. Da man zu dieser Kenntnis in einem großen Teil der Fälle schon durch die makroskopische, noch genauer natürlich durch die mikroskopische Untersuchung des Stuhles gelangen kann, so sollte man sie selbstverständlich schon im Interesse des Erfolges jeder Behandlung vorausschicken und sich nicht lediglich auf die unsicheren und ungenauen Angaben der Kranken verlassen. Schon die einfache Untersuchung des Stuhles ermöglicht die Erkennung der dyspeptischen Genese oder der gastrogenen Ursache des Katarrhes und gibt dadurch der Therapie eine in den meisten Fällen zum sicheren Erfolg führende Unterlage. Ergibt diese Stuhluntersuchung Ausfallserscheinungen der Magenfunktion und werden diese auch noch durch den Sekretionsbefund des Magens verifiziert, so ist das Augenmerk in erster Linie auf besondere Kauarbeit sowie auf die Zufuhr einer der Achylia gastrica entsprechenden Schonungsdiät zu richten. Finden wir hingegen eine der besprochenen intestinalen Dyspepsien als Ursache der katarrhalischen Zustände, so ist der der gerade bestehenden Ausnutzungsstörung entsprechende Nahrungsbestandteil aus der Kost zu streichen. Würden z. B. Gärungsprozesse die Ursache des Katarrhes bilden, so müßte man entsprechend der bestehenden Insuffizienz der Kohlenhydratverdauung die Kohlenhydrate streichen und sich einer Diabetikerkost bedienen mit der besonderen Betonung, daß hier auch die cellulosehaltigen Kohlenhydrate zu meiden sind. Ist die Ursache des Katarrhes in Fäulnisprozessen gelegen, die auch die Folge der schon erwähnten Sekretions-

störung des Magens sein kann, so ist außer den schon dort erwähnten Maßnahmen entsprechend der Ausnutzungsstörung besonders das fäulnisfähige Material, wie Fleisch und Eier, aus der Diät zu streichen. Liegen hingegen Mischformen dieser Dyspepsien vor, so ist zuerst die Gärung zu beheben und dann der Fäulnis die Unterlage zu entziehen, hierbei muß jedoch bemerkt werden, daß bei zu langem Bestande der jeweils verwendeten Diät die derselben entsprechende Dyspepsie immer wieder entstehen kann.

Weist die Stuhluntersuchung Zeichen gestörter Fettverdauung auf, wie sie bei chronischen Darmkatarrhen mitunter zu finden ist, so ist beim Fehlen von Ikterus in erster Linie an einen Funktionsausfall der äußeren Pankreassekretion zu denken. Es ist selbstverständlich, daß hier die Fettzufuhr zu restringieren ist; von Fetten ist noch am leichtesten verwertbar eine tadellose frische Butter, hingegen bieten der Verdauung alle Nahrungssorten, die von Fett durchzogen sind, große Schwierigkeiten. Der reichlichen Verabreichung von Pankreaspräparaten, wie Pankreon, Pankreatin u. s. w., ist eine günstige Wirkung nicht abzusprechen.

Bei jenen chronischen Darmkatarrhen aber, die von vornherein auf nicht-dyspeptischer Grundlage entstanden sind bzw. bei denen die katarrhalischen Erscheinungen auch nach der Behebung der Dyspepsie nicht verschwinden, kommt in diätetischer Hinsicht nur eine allgemeine Schonung des Darmes in Betracht. Eine solche diätetische Allgemeinschonung des Darmes muß nun um so strenger sein, je näher der erkrankte Darmabschnitt zum Magen ist und kann um so weniger streng sein, je weiter er vom Magen entfernt ist oder ganz allgemein gefaßt, sie muß beim Dünndarmkatarrh strenger sein als beim Dickdarmkatarrh. Diese Allgemeinschonung des Darmes wird am besten gewährleistet durch eine Diät, die einerseits durch leichte Aufschließbarkeit die geringsten Anforderungen an den Dünndarm stellt und anderseits denselben weder in mechanischer und chemischer, noch in thermischer Hinsicht reizt. Ist in isolierter Weise nur der Dickdarm erkrankt, so besteht ja für gewöhnlich keine Ausnutzungsstörung, und schädlichen Einfluß werden daher nur solche Nahrungsstoffe haben, die viel und grobe Schlacke und besonders reichlich Cellulose zurücklassen.

Jedenfalls wird man aber beim chronischen Darmkatarrh mit der Diätbehandlung ein halbwegs befriedigendes Resultat nur dann erreichen, wenn sie mit zäher Ausdauer und in absolut individualisierender Weise unter stetiger Kontrolle des Stuhles und nicht zuletzt auch unter Berücksichtigung der persönlichen Erfahrungen des Kranken durchgeführt wird. Aus dem soeben Gesagten ergibt sich aber auch, daß die Heilung bzw. Besserung des Zustandes besonders dort erreichbar sein wird, wo diesen Bedingungen am besten entsprochen wird und das wird am ehesten in einer Klinik oder auch in einem diesbezüglich fachmännisch geleiteten Sanatorium oder auch in einem Kurort dann der Fall sein, wenn die Behandlung ein in Diätetik gut geschulter Arzt durchführt. Trotzdem also in der Behandlung des chronischen Darmkatarrhes die Diätetik die Hauptrolle spielt, wird man der medikamentösen Beihilfe zumeist nicht entraten können. Von sehr guter Wirkung sind oft die Adstringenzien, die durch Verringerung des Darmsekretes Fäulnisvorgängen das eiweißreiche

Substrat entziehen und daher weitere Schädigungen verhindern. Hierher gehören die Tanninpräparate sowie die Kalk- und Bismutsalze, in neuerer Zeit werden auch Cehasol und Knoblauchpräparate, wie Allphen und Allisatin, gelobt.

Auch aus den Faeces des Erkrankten dargestellte Autovaccinen wurden mit günstigem Erfolge angewendet.

Zum Schlusse sei die Behandlung der verschiedenartigsten Durchfälle mit Peptoninjektionen erwähnt, die oft selbst in solchen Fällen coupierende Wirkung hatte, wo jede andere Therapie erfolglos war. Diese günstige Peptonwirkung verdanken wir einer Zufallsbeobachtung *H. Pollitzers*. Von Wichtigkeit ist, daß das Pepton weder Lokal- noch Herdreaktionen verursacht und sich auch nach wiederholten Injektionen als unschädlich erwiesen hat. Es treten weder Fieber noch Anaphyllaxieerscheinungen auf, so daß man die Peptonwirkung kaum mit der Proteintherapie identifizieren kann. Erst weitere Erfahrungen werden zu zeigen haben, in welchen Fällen von Durchfallskrankheiten die Anwendung des Peptons indiziert ist.

Betreffend die Lokalbehandlung chronischer Dickdarmkatarrhe sei erwähnt, daß warme und heiße Darmspülungen mit Kamillentee oder Karlsbaderwasser sowie Dermatolbleibeklistiere, besonders bei blutig-schleimigen Beimengungen zum Stuhl, von recht günstiger Wirkung sind. Auch die äußere Wärmeanwendung hat außer der zwangsgemäßen Ruhewirkung auf den Organismus günstige Wirkung auf die Darmsymptome und sogar auch auf die Heilvorgänge an der Darmschleimhaut.

Während bei der soeben besprochenen Enterocolitis die Dickdarmerkrankung nur Teilerscheinung des ganzen Krankheitsbildes ist, kommen Dickdarmkatarrhe nicht selten auch isolierterweise vor. Zuerst erstreckt sich die Erkrankung auf die ganze Dickdarmschleimhaut und erst nach kürzerem oder längerem Bestande lokalisiert sie sich an denjenigen Stellen, welche den Reizungen durch den Darminhalt am meisten ausgesetzt sind, d. s. für gewöhnlich die Stellen vor den natürlichen Knickungen und Biegungen des Darmes sowie die Biegungsstellen selbst. Die Kranken klagen dabei über plötzlich auftretende kolikartige Schmerzen, die um so eher von heftigem Stuhldrang und auch von kleinen fraktionierten Entleerungen begleitet sind, je geringer die Entfernung des Katarrhes vom Anus ist. Außer diesen Spontanschmerzen findet man der erkrankten Darmpartie entsprechend auch lokalen Druckschmerz, der oft ganz erheblich sein kann. Der erkrankte Dickdarmabschnitt fühlt sich dabei zeitweilig strangartig kontrahiert an, was besonders am Colon sigmoideum häufig tastbar ist. Der Tenesmus tritt besonders bei Rectalerkrankungen stark hervor, die Rectoskopie stößt hier auch oft auf große Schwierigkeiten, weil der Sphincterenkrampf das Vordringen in den Darm nahezu unmöglich macht. Die Dickdarmschleimhaut ist, soweit sie sichtbar ist, stark gerötet und gewulstet und vielfach mit mehr oder weniger festhaftendem Schleim bedeckt. Der Stuhl ist im Beginne verflüssigt, stinkend und mit blutig gefärbtem Schleim vermengt, wenn die obere Dickdarmpartie mitbeteiligt ist, sonst wird er aber immer fester und geformter, äußerlich von mehr oder weniger großen Schleimmassen umgeben. Auch Blut und Eiter ist dem Stuhle häufig beigemischt. Mikroskopisch findet sich gewöhnlich keinerlei Störung in der Ausnutzung der Nahrung.

Als eine besondere Form des chronischen Darmkatarrhes mit ausgedehnter Geschwürsbildung ist aufzufassen die Colitis ulcerosa, auch Colitis gravis oder suppurativa genannt. Sie ähnelt sowohl in klinischer wie auch in anatomischer Hinsicht am meisten der Dysenterie, auf die man ihre Entstehung auch vielfach zurückleitet. Die Erkrankung sitzt für gewöhnlich im Colon sigmoideum und Rectum, kann sich aber auch bis ins Coecum erstrecken. Die unteren Darmabschnitte können aber in manchen Fällen auch intakt bleiben, so daß die mittels Rectoskopie mögliche Lokalinspektion die Erkrankung nicht immer aufdecken kann. Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um eine starke Entzündung der Schleimhaut des Dickdarmes, welche sich aber nicht immer nur auf die Schleimhaut beschränkt, sondern gerne auch in die Tiefe der Darmwand greift. Die Schleimhaut ist stark hyperämisiert, verdickt und mehr oder weniger mit Schleim, Eiter und Blut bedeckt. Besonders charakteristisch ist die große Neigung derselben zur Geschwürsbildung, so daß mitunter die Schleimhaut nur mehr in Inselform erhalten geblieben ist.

In ätiologischer Hinsicht kann man heute noch von keiner Einheitlichkeit der Ansichten sprechen. Vielfach wird die Erkrankung — wohl auch wegen der großen Ruhrähnlichkeit — als eine Ruhrfolge angesehen, demgegenüber muß aber auf den zumeist negativen Befund an Dysenteriebacillen und Dysenterieamöben sowie auch auf die Inkonstanz der Agglutinationsreaktion hingewiesen werden. Es kann wohl sein, daß bei geeigneterer Technik die bakteriologische Untersuchung und besonders auch die Agglutinationsprüfungen zur Klärung dieser Frage beitragen würden. Besonders auffällig ist die große Seltenheit der Erkrankung, was wohl gegen eine bestimmte infektiöse Ätiologie sprechen würde. Heute werden noch alle möglichen und unmöglichen Infektionen beschuldigt. Auch Gärungs- und Fäulnisvorgänge sind ätiologisch in Beziehung gebracht worden. Die Erkrankung beginnt mitunter mit hohem Fieber remittierenden Verlaufes und mit allen Erscheinungen einer Allgemeininfektion. Das Abdomen ist dabei oft etwas aufgetrieben und die Gegend des Colon sigmoideum spontan schmerzhaft und auch druckschmerzhaft. Hier ist nicht selten eine strang- oder walzenförmige Resistenz, ja mitunter sogar ein Tumor tastbar. Unter Kolikschmerzen und Stuhldrang werden täglich viele breiige bis dünnflüssige Stühle, Schleim, Blut und Eiter enthaltend, entleert. Diese akute Kolitis dauert zumeist nur 1—2 Wochen, geht aber selten in Heilung über, viel häufiger schließt sich ein mehr chronischer kolitischer Zustand an, der jahrelangen Verlauf nimmt, wobei Perioden vollständiger Latenz mit Perioden von schwersten Rezidiven abwechseln. Je häufiger und schwieriger die Rezidiven sind, umsomehr kommen die Kranken herunter, magern ab, werden sehr blutarm und gehen zumeist an Entkräftungen zu grunde. Dieser eigenartige Verlauf, der Stuhlbefund, sowie der rectoskopische Geschwürsbefund mit der starken Vulnerabilität der geschwollenen Schleimhaut und der Röntgenbefund mit Marmorierung bzw. mit der unregelmäßigen Längsstreifung im Kolonbilde charakterisieren die Erkrankung.

Es ist ganz klar, daß so schwere ausgedehnte Erkrankungen des Dickdarmes zu gefährlichen Komplikationen führen können, unter denen die lebensbedrohlichen Blutungen und Perforationen der Geschwüre am meisten hervortreten, aber auch das Übergreifen der Entzündung auf das umgebende Gewebe

mit Exsudatbildung, die sog. Perisigmoiditis und die häufigen Thrombosen der Schenkelvenen sind nicht zu unterschätzen.

Die Differentialdiagnose muß außer der Ruhr Erkrankungen mit Balantidien, den Paratyphus, die Syphilis, die Tuberkulose sowie Quecksilbervergiftung und auch das Carcinom dieser Gegend in Betracht ziehen.

Die Prognose dieser Erkrankung ist in Anbetracht der schweren Erscheinungen und des eigenartigen Verlaufes wohl immer als sehr ernst zu stellen; je ausgedehnter die Schleimhauterkrankung und die Geschwürsbildung ist, um so größer die Gefahr der Komplikationen und um so geringer die Möglichkeit auf Ausheilung der Schleimhauterkrankung.

In therapeutischer Hinsicht wurde konservativ das Verschiedenste versucht, aber nichts mit durchschlagendem Erfolg. Vollkommene Bettruhe mit Anwendung von Wärme und besonders die Regelung der Diät ist von grundlegender Bedeutung. Symptomatisch wird man zur Ruhigstellung des Darmes des Opiums und der Belladonna niemals entraten können. Empfohlen wurden der Ruhrimpfstoff Dysbakta, die Autovaccination, Emetin per injectionem, Yatren auch zu Darmspülungen, Sauerstoffinsufflationen, Dermatolbleibeklistiere, Lokalbehandlung mit Dermatol und Gerbsäureeinblasungen u. dgl. m. Beim Versagen dieses ganzen konservativen Rüstzeuges soll man sich, bevor noch die Kranken zu sehr heruntergekommen sind, zur operativen Behandlung entschließen. Der Zweck derselben besteht in der funktionellen Entlastung und in der Erzielung einer direkten lokalen Behandlungsmöglichkeit der erkrankten Darmschleimhaut mit medikamentösen Spülungen. Dieser Absicht entspricht von den drei in Betracht kommenden Eingriffen: der Appendikostomie, der Cökostomie und des Anus coecalis am meisten das letztere Verfahren. Mit der Anlegung des Anus praeternaturalis am Coecum wird das ganze Kolon von der Stuhlpassage befreit, ruhig gestellt und die Möglichkeit eröffnet, vom Coecum aus das ganze Kolon durch Bespülung und Durchspülung mit indifferenter Flüssigkeit wie physiologischer Kochsalzlösung oder Kamillentee zu reinigen und eventuell nachträglich mit Dermatol, Yatren oder auch Tannin-Adrenalin und Salepschleim lokal zu behandeln. Diese Behandlung muß so lange fortgeführt werden, bis auch aus der abfließenden Spülflüssigkeit die Heilung sichtbar wird, was viele Monate, ja sogar Jahre dauern kann. Erst wenn ein Jahr völliger Gesundheit geherrscht hat, kommt nach *Boas* die Schließung des Anus praeternaturalis bzw. coecalis in Betracht.

Literatur: *Bergmann-Staehelin,* Handbuch der inneren Medizin. III/2. — *Boas, Dawid, Kuttner, Strauss,* Über das Kolitisproblem. D. med. Woch. **1926**. — *Kraus-Brugsch,* Pathologie und Therapie. XI/1. — *Luria,* Peptontherapie. A. f. Verdkr. XXXIX. — *Morawitz,* Verh. d. 6. Tagung d. Ges. f. Verdkr. **1926**. — *Rodari,* Magen- und Darmkrankheiten. — *Zweig W.,* Magen- und Darmkrankheiten.

Nieren- und Harnleitersteine.

Von Prof. Dr. **Hans Rubritius,** Wien.

Inhaltsübersicht.

Seite
Einleitung 259
Pathologisch-anatomische Veränderungen der Nieren, Harnleiter und Nierenhüllen bei der Steinkrankheit 264
Symptomatologie 266
A. Nierensteine 266
B. Harnleitersteine 269
Diagnose 269
Differentialdiagnose 276
Therapie 279
Operative Behandlung der Nierensteine 283
Operative Behandlung der Harnleitersteine 289
Doppelseitige Nephrolithiasis 290
Rezidive 291
Anuria calculosa 291

Die Steinkrankheit der Nieren nimmt in der chirurgischen Pathologie dieses Organes den größten Raum ein. Die als Steine bezeichneten Gebilde, welche aus normalem oder pathologischem Harn stammen, sind von harter Konsistenz und krystalloider Zusammensetzung. Sie entstehen am allerhäufigsten in Hohlräumen der harnbildenden Organe, also meistens im Nierenbecken, in den Kelchen, seltener in den Harnkanälchen, man bezeichnet sie in letzterem Falle als Parenchymsteine. Die Harnleitersteine sind für gewöhnlich herabgewanderte Nierensteine; das ist auch der Hauptgrund, warum sie stets mit den Nierensteinen zusammen besprochen werden müssen; denn ein heute als Nierenbeckenstein festgestelltes Konkrement kann sich unter Umständen schon nach kurzer Zeit im Harnleiter festklemmen und ist dann ein Ureterstein, der das klinische Bild gänzlich umgestaltet und auch in therapeutischer Hinsicht eine völlig geänderte Stellungnahme bedingen kann. Es soll aber nicht in Abrede gestellt werden, daß Harnleitersteine auch manchmal im Harnleiter gebildet werden, wenn eine zur Steinbildung disponierende Ursache vorhanden ist. Als solche wären zu erwähnen Ureterstenosen mit Behinderung des Abflusses und Erkrankungen der Harnleiterwand, namentlich Geschwürsprozesse verschiedener Ätiologie.

Die „Steine“ der Nieren und Harnleiter sind vor allem charakterisiert durch ihre Härte und ihre krystalloide Beschaffenheit. Zum Unterschied von diesen „harten“ begegnen wir auch „weichen“ Steinen, solchen Gebilden, welche sich z. B. aus dem Eiter einer Pyonephrose in einer solchen gebildet haben. Diese weichen Steine sind manchmal von Phosphaten durchsetzt, sie zeigen also oft eine unvollkommene Inkrustierung. Teils aus diesem Grunde und dann aber auch deswegen, weil sie sich als freie Körper oft in den Höhlen einer Pyonephrose vorfinden und als solche auch durch den Harnleiter abgehen und ihn verlegen können, tragen sie ebenfalls mit Unrecht die Bezeichnung „Steine“. Es sind derartige Gebilde als Bakterien-, Fibrin- und Eiweißsteine beschrieben.

Die Größe der Nierensteine ist überaus schwankend, vom Nierensand, der als rosaroter Niederschlag dem Harngefäß fest anhaftet, bis zur monströsen Größe eines das ganze Kelchsystem und das Nierenbecken ausfüllenden Korallensteines. Während Nierensand niemals Anlaß zu chirurgischem Eingreifen abgibt, können dagegen schon kleinste Konkremente von Hirsekorn- und Stecknadelkopfgröße einzeln oder zu einem Häufchen zusammengeballt eine Verlegung des Harnleiters zu stande bringen. Von diesen kleinsten Konkrementen bewegen sich die Nierensteine in allen Größen bis zu ganz ungewöhnlichen Ausmaßen. Es sind solche von mehr als 1000 *g* Gewicht in der Literatur beschrieben. Auch Fälle von Nephrolithiasis bei Kindern sind bekannt, bei welchen Steine von ungewöhnlicher Größe durch die kleinen Abflußwege spontan abgingen. Nierensteine nehmen oft die Gestalt des Hohlraumes an, in dem sie gebildet wurden (Kelchsteine). Sind sie in einem Nierenbecken frei beweglich, so haben sie mehr kugelige oder diskusartige Form; der obenerwähnte Korallenstein leitet seinen Namen von der Ähnlichkeit mit der Koralle ab und stellt einen Ausguß des Nierenbeckens und der Kelche dar: klobiger Nierenbeckenanteil, mit welchem durch schlanke Äste (Kelchhals) keulenförmige Endstücke (Kelchende) verbunden sind. Auch die Zahl der in einer Niere gebildeten Steine, ist sehr verschieden. Sehr häufig trifft man Einzelsteine an, etwa in 55% der Fälle. Es kann aber auch das ausgeweitete Becken und Kelchsystem durch Hunderte von kleinen Konkrementen ausgefüllt sein. Auch die Harnleitersteine nehmen dann, wenn sie im Ureter gebildet sind oder längere Zeit in ihm verweilten, die Gestalt des Harnleiters an. Sie haben also oft die Gestalt eines Dattelkernes oder einer Olive. Auch da sind wieder monströse Bildungen beschrieben, Uretersteine von der Stärke eines Bleistiftes, in der Länge von 12 und mehr Zentimeter und solche von der Gestalt einer Gurke. Unter den Harnleitersteinen sind ebenfalls die Solitärsteine häufiger, doch trifft man auch mehrere an; ich konnte einmal in einem stark erweiterten Ureter etwa 3 *cm* über der Blase 6 kugelige Steine von der Größe einer Haselnuß feststellen.

Die Ursachen der Steinbildung in den Nieren sind uns eigentlich noch völlig unbekannt. Die Erblichkeit und die familiäre Disposition wurden als ursächliches Moment herangezogen, doch spielen sie sicher nur eine untergeordnete Rolle. Ebensowenig haben die Versuche, aus der geographischen Verbreitung der Steinkrankheit Schlüsse für die Entstehung der Nierensteine abzuleiten, zu einem Ergebnisse geführt. Sicher ist meines Erachtens nur, daß

die Art der Ernährung von Bedeutung ist. Der übermäßige Genuß von alkalischen Wässern begünstigt sicher das Auftreten einer Phosphaturie und die Bildung von Phosphatsteinen. Anderseits kann z. B. die Entstehung von Oxalatsteinen durch gewisse Nahrungsmittel direkt provoziert werden; so sah ich bei einem sonst ganz gesunden, kräftigen Mann in einem Zeitraum von einem halben Jahre 4—6 erbsengroße Oxalatsteine unter Koliken abgehen. Der betreffende Patient hatte jedesmal im Frühjahr in überaus großen Mengen Spargel genossen. Nach Abgang der Konkremente wurde eine entsprechende Diät verordnet und seither haben sich auch nie mehr Steine gebildet. Eine Feststellung von *Braasch* und *Foulds* scheint mir von großer Wichtigkeit zu sein. Man muß diesen beiden Autoren vollkommen beistimmen, wenn sie zwei grundsätzlich verschiedene Typen der Steinbildung unterscheiden: die Menschen, welche unaufhörlich durch Jahre und Jahrzehnte Steine bilden und ablagern, und solche, bei denen die Steinbildung in irgend einem Lebensalter, gewöhnlich im 5. Lebensjahrzehnt, ohne erkennbare Ursache einsetzt, durch einige Zeit fortbesteht und nachher aus ebenso unerklärlicher Ursache wieder aufhört.

Für die Erklärung der letzten Ursache der Steinbildung ist heute ausschließlich die *Lichtwitz*sche Theorie geltend, welche den Prozeß der Konkrementbildung durch einen kolloid-chemischen Vorgang zu erklären sucht, als eine Störung in dem Gleichgewicht zwischen Kolloiden und Krystalloiden. In dem kolloidhältigen Harn sind die Krystalloide im Übermaß löslich, während sie im Wasser unlöslich sind. Jeder Harn, auch der eines vollkommen gesunden Menschen, stellt eine mit Krystalloiden, d. i. mit Steinbildnern gesättigte Lösung dar. Durch die Anwesenheit von Kolloiden werden die steinbildenden Krystalloide am Ausfallen gehindert. Kommt es irgendwo zu einer Anreicherung von Kolloiden, so ist die Vorbedingung zur Steinbildung gegeben, indem sich zunächst einmal Niederschläge, Sedimente, d. s. nicht gelöste Krystalloide, absetzen. Bei diesem Vorgang ist die Konzentration des Harnes mit Steinbildnern von keinerlei Bedeutung. Maßgebend ist einzig und allein der Mangel an Schutzkolloiden bzw. deren Anhäufung an irgend einer Stelle. Zur Entstehung von Konkrementen ist es weiterhin notwendig, daß der obenerwähnte Niederschlag von Steinbildnern irgendwo haften bleibe. Es muß also einerseits die Ausflockung der Kolloide, anderseits auch die Festsetzung des gebildeten Sedimentes an einer abnormen Rauhigkeit im Verlaufe des Harntraktes erfolgen. An der normalen Wand der ableitenden Harnwege ist eine derartige Haftung unmöglich. Wir müssen daher annehmen, daß diese an einer lädierten Stelle der Wände, an einem Fremdkörper, an Parasiten, Blutgerinnseln, Eiterklümpchen, Epithelien, Fibrinmassen oder anderem vor sich gehe. Daraus ergibt sich, daß die Ursache der Steinbildung in letzter Linie doch in einer gewissen Beschaffenheit der harnbildenden bzw. ableitenden Organe gelegen sein muß.

Die *Lichtwitz*sche Theorie ist, wie oben erwähnt, die heute allgemein anerkannte, weil sie im stande ist, uns die Ursache der Steinbildung in den Harnwegen beinahe bis zu den letzten Einzelheiten dieses überaus komplizierten chemischen Vorganges zu erklären. Nicht ganz erklärt bleiben nur die Fragen, wieso die Anreicherung der Kolloide erfolgt und wo es zur Ansammlung von Niederschlägen kommt. Mit einem Wort: die *Lichtwitz*sche Theorie

sagt uns nicht, inwieweit eine gewisse in dem morphologischen Bau gelegene Disposition der gesunden oder kranken Harnwege zur Konkrementbildung notwendig ist.

Aber immerhin sind mit der Theorie von *Lichtwitz* die Erklärungen von *Meckel von Hemsbach* (steinbildender Katarrh), von *Ebstein* (organisches Gerüst), *Albarran* (Néphrite diathesique), *Aschoff* und *Kleinschmidt* (Übersättigung des Harnes mit Steinbildnern), ferner die verschiedenen Diathesenlehren mehr oder weniger hinfällig geworden.

Als erwiesen ist es anzusehen, daß gewisse Faktoren zur Steinbildung beitragen. Unter diesen wären zunächst die Krankheiten anzuführen, welche mit einem vermehrten Kalkgehalt des Blutes einhergehen, wie wir dies namentlich bei konsumierenden Knochenerkrankungen beobachten (komplizierte, infizierte Frakturen, Knochenmarkserkrankungen). Ferner wäre hier zu nennen die Harnstauung, also Ureterstrikturen, Knickungen des Harnleiters bei seinem Abgang vom Nierenbecken, falsche Insertionen des Ureters am Nierenbecken, Verengerungen eines Kelchhalses. Aber auch neurogene Prozesse, welche eine Atonie des Nierenbeckens und des Harnleiters hervorrufen, wie z. B. Rückenmarkserkrankungen, namentlich spinale Traumen, bedingen eine Stauung. Allerdings muß sich zu der Stauung immer noch ein anderes Moment dazugesellen, denn durch Stauung allein kommt es nicht zur Bildung von Nierensteinen, dies beweisen am besten die zahlreichen aseptischen Hydronephrosen, welche oft ohne Steinbildung einhergehen. Und endlich müssen hier die bakteriellen Infektionen des Nierenbeckens angeführt werden. Die Einwirkung der Bakterien ist nach *Hellström* mannigfacher Art. Sie rufen durch die Entzündung eine Infiltration der Wand des Nierenbeckens hervor, welche dadurch starr wird und ihr Contractionsvermögen einbüßt, wodurch eine Stauung ausgelöst wird. Die Bakterien bewirken ferner die Alkalisierung des normalerweise sauren Harnes, womit eine Ausfällung von Phosphaten einhergehen kann; und endlich bewirken gewisse Bakterienarten eine Harnstoffzersetzung durch ammoniakalische Gärung. Nach den Untersuchungen *Cyrankas* sind namentlich die Bakterien der Koligruppe im stande, eine solche harnstoffzersetzende Tätigkeit zu entfalten. Die Kolibacillen sind es vor allem, welche für die Entwicklung mächtiger Konkremente, wie der großen Korallensteine, in ursächlicher Beziehung herangezogen werden müssen. *Cyranka* behauptet, daß es bei Pyelitiden durch Strepto- oder Staphylokokken so gut wie niemals zur Bildung von Konkrementen kommt und erklärt dies damit, daß die Kokken das Nierenparenchym rasch zerstören, während eine so schwere Gewebsschädigung bei dem oft jahrelang dauernden Verlauf einer Koliinfektion niemals vorkommt. Nichtsdestoweniger hat *Hellström* bei chronischen Staphylokokkurien kleine, ziemlich harte Konkremente beobachtet, welche aus Phosphaten, Calciumcarbonaten und Tripelphosphaten bestehen, während ihre organische Substanz beinahe vollständig von Staphylokokken gebildet war. Ein weiterer disponierender Faktor sind konstitutionelle Momente, vor allem die angeborenen Anomalien der Nieren und Harnleiter, wie Nierendystopien, Einzelnieren, verschmolzene Nieren, Organe mit doppeltem Nierenbecken, Gefäßanomalien, Cysten-

bildungen u. s. w. So beobachtete *Israel* in seinem reichhaltigen und großen Material von Steinnieren ein 16mal häufigeres Vorkommen von Einzel- und Dystopennieren als bei dem gewöhnlichen Sektionsmaterial.

Bezüglich der Beteiligung der Geschlechter muß festgestellt werden, daß Nierensteine im allgemeinen bei Männern häufiger vorkommen als bei Frauen. Dieses Überwiegen des männlichen Geschlechtes bezieht sich hauptsächlich auf die primäre Steinbildung, hingegen kommt sekundäre Steinbildung (in Pyonephrosen) bei Frauen häufiger vor.

Die Frage, welche Seite von der Steinerkrankung öfter betroffen ist, muß dahin beantwortet werden, daß die rechte Seite öfter erkrankt als die linke. Viel mehr interessiert uns aber die doppelseitige Steinbildung. *Rovsing* hat eine solche in 14·2% der Fälle, *Fedoroff* in 13·2%, *Israel* in 11·2%, *Braasch* (Mayo) in 10·6% festgestellt; in meinem eigenen Material (nach einer Zusammenstellung von *Pollack*) fand sich in 16% der Fälle eine beiderseitige Nephrolithiasis. Es hat aber den Anschein, als ob das gleichzeitige Befallensein beider Organe noch viel häufiger wäre.

Was den Zeitpunkt des Auftretens der ersten Krankheitssymptome betrifft, so konnte ich feststellen, daß bei den von mir beobachteten Kranken 61%, also die Mehrheit, die ersten Mahnungen des Steinleidens im 3. und 4. Lebensdezennium verspürten, bei 28·8% fielen die ersten Symptome sogar in das 5. und 6. Dezennium. Wegen der gänzlich verschiedenen Wachstumsgeschwindigkeit der Steine ist es überaus schwer, aus diesen Feststellungen über den Zeitpunkt des Beginnes der Steinbildung Schlüsse ableiten zu wollen.

Nach ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheidet man saure Steine: Harnsäuresteine, Urate und Oxalate; alkalische: Phosphate, welche aus phosphorsaurem Kalk, Magnesia und Tripelphosphaten bestehen; indifferente: Xanthin-, Cystin-, Indigo-, Schwefelsteine. Die Harnsäuresteine sind gewöhnlich klein, nicht größer als ein Kirschkern, rund, von glatter Oberfläche, hellgelb bis braun. Die Urate bestehen am häufigsten aus Natriumurat, sie sind nicht so hart wie die harnsauren Steine und von weißlichgrauer Farbe. Die Oxalate kommen gewöhnlich als Einzelsteine vor, sind von schwarzbrauner Farbe, sehr hart und niemals glatt. Sie haben eine Oberfläche mit warzenartigen und stachligen Fortsätzen (Maulbeersteine). Die Phosphatsteine bestehen aus phosphorsaurem Kalk oder Magnesium, oft sind sie vermischt mit kohlensaurem Kalk; ihre Farbe ist grauweiß; ihre Größe schwankt außerordentlich von kleinsten Konkrementen bis zu den großen Korallensteinen. Die Xanthinsteine sind hart, dunkelbraun, glatt. Die Cystinsteine gewöhnlich rund, weich, haben eine wachsgelbe Oberfläche. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist aber die chemische Zusammensetzung der Steine keine einheitliche, sondern ihr chemischer Aufbau verschiedenartig, aber so, daß ein Bestandteil überwiegt. Bei beiderseitiger Steinbildung kommt es sehr häufig vor, daß die Steine beider Seiten eine ganz verschiedenartige Zusammensetzung haben. Bezüglich der Häufigkeit stehen nach *Israel* die Oxalate an erster, die Phosphate an zweiter, die Harnsäuresteine an dritter Stelle. Doch stützt sich *Israel* bei dieser Aufstellung nur auf sein durch Opera-

tion gewonnenes Steinmaterial und bemerkt, daß die gewöhnlich kleinen Harnsäurekonkremente sehr oft spontan abgehen und daß auch die im Kindesalter vorkommenden Steine überwiegend harnsaurer Natur sind. Wenn man ferner bedenkt, daß auch kleine Phosphate oft spontan abgehen, so stellt sich die Häufigkeitsskala wohl folgendermaßen: 1. harnsaure Steine, 2. Phosphate, 3. Oxalate.

Bezüglich der Einteilung der am häufigsten vorkommenden Nieren- und Harnleitersteine folgen wir am besten *Kleinschmidt,* der seinem Einteilungsprinzip das Moment der Entzündung zu grunde legt, indem er den Steinen nichtentzündlichen Charakters solche auf Grund einer bestehenden Entzündung entstandene gegenüberstellt. Er nimmt ferner Rücksicht darauf, ob die Steine eine mehr einheitliche chemische Zusammensetzung haben oder aus verschiedenen Steinbildnern bestehen, dadurch kommt für jede der beiden Hauptgruppen die Einteilung in primäre oder Kernsteine und sekundäre oder Schalensteine zu stande. So stellt also *Kleinschmidt* 4 Hauptgruppen auf:

1. Die primären Steine nichtentzündlichen Charakters oder einfache Kernsteine.

2. Die sekundären Steine nichtentzündlichen Charakters oder einfache Schalensteine.

3. Die primären entzündlichen Steine oder entzündliche Kernsteine.

4. Die sekundären entzündlichen Steine oder entzündliche Schalensteine.

Zur 1. Gruppe gehören die Harnsäuresteine, die Xanthin-, Cystin-, die phosphorsauren und oxalsauren Kalksteine. Alle diese Steinbildner sind im stande ein Konkrement von einheitlicher chemischer Zusammensetzung zu produzieren; sie sind die gewöhnlichen Kernbildner, die Harnsäuresteine gehören zu den am häufigsten vorkommenden. Alle anderen müssen als seltenere Kernbildner bezeichnet werden. Die Steine der ersten Gruppe sind gewöhnlich klein. Die einfachen Schalensteine der 2. Gruppe sind im Gegensatz dazu groß und zeigen deutlich geschichtete Schalenbildung um einen primären Kern der 1. Gruppe. Auch an der sekundären bzw. Schalenbildung sind in erster Linie Harnsäuresteine, Oxalate und Calciumphosphate beteiligt. Die Steine der 3. Gruppe sind vornehmlich Phosphatsteine, aus phosphorsaurer Ammoniakmagnesia, seltener aus Calciumcarbonat und Ammoniumurat gebildet. Bei der 4. Gruppe kann der Kern von einem Fremdkörper oder von einem nichtentzündlich entstandenen Konkrement gebildet sein.

Pathologisch-anatomische Veränderungen der Nieren, Harnleiter und Nierenhüllen bei der Steinkrankheit.

In den Nieren finden wir bei aseptischen Steinen zunächst mechanisch bedingte Schädigungen, von welchen namentlich die Schleimhaut des Nierenbeckens und der Kelche befallen ist. Wir finden die Schleimhäute hyperämisch, mit Erosionen und Geschwüren bedeckt, an manchen Stellen wucherndes

Granulationsgewebe, in welches der Stein nestartig eingebettet ist. Auch solche Schleimhautveränderungen können schon zu einer Behinderung des Abflusses führen und eine Stauung in den verschiedenen Hohlräumen erzeugen. In weiterer Folge kommt es zu einer Ausdehnung der Kanälchen und der Glomeruli mit Abflachung des Epithels, es entwickelt sich also eine Atrophie und im weiteren Sinne eine Hydronephrose. Doch kommt es zur Ausbildung reiner Hydronephrosen nur selten. In manchen Fällen beobachten wir auch eine partielle Hydronephrosenbildung, welche sich nur auf einzelne Abschnitte bezieht und gewöhnlich durch die Verlegung eines einzigen Kelchhalses bedingt ist. Bei infizierten Steinen hat die Infektion entweder auf dem aufsteigenden oder hämatogenen Wege stattgefunden. Viel häufiger geschieht die Infektion auf dem Blutwege. Es entwickelt sich zunächst das Bild der Pyelitis mit der hyperämischen, aufgelockerten Nierenbeckenschleimhaut. Die Schwellung und Trübung der Schleimhaut greift auch in die Tiefe, es kommt zu einer submukösen Durchtränkung des Gewebes, sowohl im Bereiche des Nierenbeckens als auch im Anfangsteil des Ureters; diese Durchtränkung der Muskelschicht schädigt ganz gewaltig die Austreibungsfähigkeit des Nierenbeckens. Im weiteren Verlaufe geht die entzündliche Infiltration auch auf das Nierenparenchym über, Pyelonephritis, mit anfangs sklerotischen Veränderungen und späterer eitriger Einschmelzung. Bei der hämatogen entstandenen eitrigen Pyelonephritis entstehen herdförmige Infiltrate mit Übergang in Abszedierung. So kommt es allmählich zur Ausbildung zunächst einer partiellen und dann einer die ganze Niere ergreifenden Pyonephrose. Der im Nierenbecken oder in einem Kelch liegende Stein kann bei bestehender Infektion auch eine Perforation erzeugen und es erfolgt sein Durchbruch in benachbartes Gewebe. Solche Durchbrüche erfolgen viel häufiger durch einen Kelch, seltener durch das Nierenbecken.

Im Harnleiter können ähnliche Veränderungen beobachtet werden wie im Nierenbecken. Also Schwellung der Schleimhaut mit Verlegung des Lumens, Entzündung, welche auch auf die Wand übergeht, Durchbruch, Geschwürsbildung, die manchmal auch zur Ausbildung eines kleinen Divertikels führt, in welchem der Stein lange liegen bleiben kann.

Ganz charakteristische Veränderungen erfahren die Nierenhüllen, vor allem die Fettkapsel. Schon sehr bald entwickelt sich auch bei Anwesenheit eines nur kleinen aseptischen Nierensteines eine derbe Infiltration der Fettkapsel, welche namentlich im Bereiche des Nierenbeckens am stärksten ist. Das Fettgewebe erscheint derb infiltriert, brüchig und namentlich im Bereiche des Nierenhilus kolossal gewuchert. Eine solche fibrosklerotische Perinephritis kann namentlich die Ausführung der einfachen Pyelotomie zur Entfernung eines Steines oft sehr komplizieren. Im weiteren Verlaufe nimmt die derbe Infiltration der Fettkapsel immer mehr zu, so daß sich diese schließlich in eine derbe fibröse Schale umwandelt. Die fibrosklerotische Perinephritis ist manchmal so hochgradig entwickelt, daß sich um die Niere herum eine brettharte Schwiele ausbildet, welche auf das Nierenparenchym einen nicht unbedeutenden Druck ausübt. Eine bestehende Infektion kann sich auch auf die Nierenhüllen weiter verbreiten, indem sich im Fettgewebe kleine, derbe, herdförmige Infiltrate mit Neigung zur Absceßbildung entwickeln. Und noch einer dritten Veränderung

der Fettkapsel wäre Erwähnung zu tun, d. i. das Hereinwuchern der Fettkapsel in das Nierenparenchym, welche wir oft bei einer fortschreitenden Zerstörung der Niere im Sinne einer Pyonephrose beobachten. Wir sehen dann in das Nierenparenchym zwischen die Papillen derb infiltriertes Fettgewebe hereingewuchert, gewissermaßen die zerstörten Parenchymteile substituierend.

Die Nephrolithiasis kann auch gleichzeitig mit anderen Krankheiten kombiniert auftreten. Namentlich häufig ist das gleichzeitige Bestehen von Steinbildung und Nierentuberkulose. Es kann auch die eine Niere an Tuberkulose erkrankt, die andere von einem Stein befallen sein. Ferner findet sich neben der Steinbildung des öfteren ein Papillom bzw. Carcinom des Nierenbeckens. Verhältnismäßig seltener erscheint die Kombination Stein und Hypernephrom. Lues und Aktinomykose komplizieren nur äußerst selten ein Steinleiden der Niere. Auch bei der polycystischen Degeneration der Nieren wird ab und zu Steinbildung beobachtet.

Durch die Entwicklung von Steinen in einer Niere kann auch das andere Organ in verschiedener Hinsicht geschädigt sein. Namentlich dann, wenn eine hämatogene Infektion einer Steinniere vorliegt, im Sinne einer eitrigen Pyelonephritis. Dann kann die andere, nicht vom Stein befallene Niere eine toxische Schädigung aufweisen, welche sich durch eine Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit geltend macht. Eine derartige Funktionsbeschränkung pflegt aber reparabel zu sein und kann sich mit der auf operativem Wege erzielten Behebung der Infektion in der Steinniere vollständig zurückbilden.

Symptomatologie.

A. Nierensteine.

Die Klinik der Nierensteine ist durch drei Kardinalsymptome charakterisiert, den Schmerz, die Hämaturie und den Steinabgang. Sie fehlen beinahe in keinem Falle von Steinkrankheit der Niere. Allerdings kommt es auch ab und zu einmal vor, daß die Krankheit völlig symptomlos verläuft, oder, daß weder Schmerzen, noch Blutung, noch Abgang von Steinen vorhanden sind, und die Kranken erst durch den trüben Harn veranlaßt werden, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Die Schmerzen treten in zweierlei Formen auf, 1. als Koliken und 2. als dumpfe Schmerzen. Die Koliken sind heftige Schmerzen von krampfartigem Charakter, in ihrer Intensität ansteigend bis ein gewisser Höhepunkt von unerträglicher Schmerzempfindung erreicht ist, um dann wieder krampfartig abzunehmen. Nach einer kleinen Pause setzen die Schmerzen dann neuerdings ein und dies dauert gewöhnlich 4—12 Stunden an. Nach einem solchen Anfall folgt ein schwerer Erschöpfungszustand mit einem dumpfen Schmerzgefühl. Die Anfälle sistieren oft wochen-, monate-, auch jahrelang, um dann plötzlich wieder aufzutreten. Die Intensität dieser krampfartigen Schmerzen ist im allgemeinen verschieden, aber für gewöhnlich so hochgradig, daß die Patienten gezwungen werden, Bettruhe zu pflegen; oft gehen die Schmerzen mit einer schweren Ohnmacht, Blässe und kaltem Schweiß einher, auch Erbrechen stellt sich ein. Der Ausgangspunkt der Schmerzen ist die Niere

oder der Harnleiter. Von hier strahlen die Schmerzen in die Harnröhre, in die Eichel, in den Mastdarm aus; es kommt zu sehr unangenehmen und ebenfalls schmerzhaften Tenesmen des Mastdarmsphincters; weiterhin beobachtet man Ausstrahlungen in den Hoden, in die Gegend des Gesäßes, des Hüftgelenkes und der unteren Extremität. Bei Frauen strahlen die Schmerzen in die Scheide aus. Manchmal werden Schmerzen im Rücken, namentlich im gleichseitigen Schulterblatt und Schultergelenk beobachtet. Da auch bei der Gallensteinkolik Schmerzausstrahlungen zur Schulter vorkommen, so ist bei einer rechtsseitigen Nierensteinkolik die Unterscheidung, ob die Schmerzen von der Gallenblase oder von der Niere herrühren, oft recht schwierig. Während eines Kolikanfalles ist die Harnsekretion gewöhnlich herabgesetzt, es bestehen häufig auch Blasentenesmen und unter krampfartigen Schmerzen werden immer nur wenige Tropfen eines stark konzentrierten oder blutigen Harnes entleert. Diese mäßige Oligurie kann sich auch zur Anurie steigern, worüber wir noch zu sprechen haben werden. Während einer Kolik ist oft der Stuhl angehalten, es gehen keine Gase ab und dieser Zustand der Darmparalyse kann sich ganz bedrohlich steigern, so daß das klinische Bild eines Ileus zu stande kommt. Es sind Fälle bekannt, bei welchen schon die Frage der Laparotomie erörtert werden mußte, ja sogar ausgeführt wurde. Daß es sich dabei um eine reine Darmparalyse handelt, geht am besten daraus hervor, daß man in einem solchen Anfall niemals Darmsteifungen beobachten kann.

Die dumpfen Schmerzen sind von ganz verschiedener Intensität, vom Druckgefühl an bis zur Empfindung eines mehr oder weniger starken Schmerzes; sie sind vor allem durch ihre Gleichmäßigkeit charakterisiert und ferner dadurch, daß sie häufig zu einer ganz bestimmten Tageszeit aufzutreten pflegen. Ausstrahlungen der Schmerzen kommen dabei nur äußerst selten vor. Von den Schmerzen ist gewöhnlich die Unterleibsgegend befallen, die Patienten sind dann oft gezwungen, eine gebückte Haltung einzunehmen oder mit der flachen Hand einen Druck auf den Leib auszuüben. Namentlich der frei im Nierenbecken bewegliche Stein pflegt oft Schmerzen im Verlaufe des Harnleiters auszulösen, welche zu einer ganz bestimmten Tageszeit auftreten.

Als schmerzerregende Einflüsse führt *J. Israel* an: verschiedene Körperhaltungen, Erschütterungen, Menstruation, geschlechtliche Erregungen, Kälteeinfluß, Alkoholgenuß, seelische Erregungen u. a. Alle die genannten Einflüsse müssen im stande sein, entweder eine Lageveränderung des Steines hervorzurufen oder eine hyperämische Schwellung der Schleimhaut bzw. einen reflektorisch spastischen Verschluß des Harnleiters herbeizuführen.

Die Hämaturie, welche beinahe niemals beim Nierenstein fehlt, tritt ebenfalls in ganz verschiedenen Abstufungen in Erscheinung. Sehr häufig stellt sie sich im Anschluß an eine Kolik ein. Manchmal tritt sie nach Erschütterungen auf und es gibt Patienten, bei welchen schon längeres Herumgehen genügt, um eine sichtbare Blutbeimengung im Harn herbeizuführen. Die makroskopische Blutung zeigt dann alle Grade der Intensität von der Fleischwasserfärbung des Harnes bis zur Entleerung reinen Blutes. Aber auch, wenn keine sichtbare Blutung vorhanden ist, besteht beinahe in jedem Fall von Nieren- oder Ureterstein eine mikroskopische Hämaturie. Erythrocyten im Harnsediment

sind beinahe immer ein untrügliches Zeichen dafür, daß in den Harnwegen ein Konkrement vorhanden ist. Dieses Symptom ist so konstant, daß es unbedingt gewertet werden und uns veranlassen muß, alle zur Feststellung eines Konkrementes notwendigen diagnostischen Maßnahmen einzuleiten. Wenn ein infizierter Stein vorliegt, so tritt naturgemäß eine Pyurie auf, welche ebenfalls wieder alle Grade der Intensität aufweisen kann: von der Anwesenheit zahlreicher Leukocyten im Sediment eines leichtgetrübten Harnes bis zum dicken, übelriechenden Eiterharn.

Der Abgang von kleinen Steinchen tritt sehr häufig als Abschluß einer Kolik auf. Zunächst sistieren die Schmerzen; nach einiger Zeit kommt es zu heftigem Harndrang, und mit dem Harn wird explosionsartig ein Steinchen herausgestoßen. Aber auch ohne jedwede Schmerzen können Steinchen mit dem Harn ausgeschieden werden. In seltenen Fällen kommt es vor, daß die Steine in der männlichen Harnröhre einige Zeit stecken bleiben und erst nach wiederholten Miktionsversuchen herausbefördert werden. Oft bleiben sie knapp vor dem Meatus externus stecken und veranlassen eine blutige Erweiterung des Orificiums. Auf diesem natürlichen Wege sind von Männern schon pflaumenkern- und dattelkerngroße Konkremente ausgeschieden worden.

Palpationsbefunde. Daß man große Nierensteine durch die Bauchdecken tasten kann, kommt nur selten vor. Es sind aber Fälle von übermäßig großen Nierensteinen beschrieben, welche man deutlich palpieren konnte. Oftmals, namentlich dann, wenn in einer pyonephrotischen Niere viele Steine vorhanden sind, hat man bei der Palpation des Organes das deutliche Gefühl der Krepitation. Bei einem aseptischen Nierenstein zeigt die Niere keinerlei Vergrößerung, infolgedessen sind wir auch nicht im stande, in einem solchen Falle das Organ vergrößert zu tasten. Tastbare Nierentumoren finden sich nur bei den großen Steinpyonephrosen, welche allerdings ungeheure Dimensionen annehmen können. Bei einer Harnverhaltung in der Niere, bedingt durch einen Verschluß des Harnleiters oder des Nierenbeckenausganges, kann das Organ mitunter als deutlich vergrößerte Niere getastet werden. Ebenso dann, wenn eine mächtige Verdickung der Nierenkapsel vorliegt, im Sinne der oben beschriebenen fibrolipomatösen Perinephritis. Bei Harnleitersteinen, welche im untersten Abschnitt festgeklemmt sitzen, ist man sehr oft im stande, den Stein vom Mastdarm oder von der Scheide aus zu tasten. Dies gelingt bei Frauen gewöhnlich von der Scheide aus viel leichter, weil beim Manne Prostata und Samenblasen den untersten Harnleiterabschnitt gänzlich oder teilweise überdecken. Jedenfalls sollte bei Verdacht auf Ureterstein im blasennahen Abschnitt die Palpation per rectum bzw. per vaginam niemals unterlassen werden.

Druckschmerz. Während einer Nierenkolik oder bald darnach ist die Niere gewöhnlich mehr oder weniger druckschmerzhaft. Es gelingt dann auch oft durch einen Druck auf das Organ die Schmerzausstrahlungen im Verlauf des Harnleiters gegen Blase und Geschlechtsorgane auszulösen. Auch der Harnleiter ist in seinem ganzen Verlaufe auf Druck empfindlich. Während aber diese Druckempfindlichkeit des Harnleiters noch mehrere Tage nach der Kolik festzustellen ist, erweist sich die Niere gewöhnlich schon an dem der Kolik folgenden Tag als schmerzlos. Sehr häufig kann man keinen ausgesprochenen

Druckschmerz in der Niere nachweisen, wohl aber nach Abtastung beider Organe auf der einen Seite eine größere Empfindlichkeit. Überaus selten sind die Fälle, bei denen durch Druck auf die eine Niere ein Schmerz in dem anderen Organ auftritt. Eine größere Druckschmerzhaftigkeit der Niere stellt sich im Verlauf einer Infektion ein, sie richtet sich nach der Ausbreitung derselben und ist geringer bei der einfachen Pyelitis und stärker bei der hämatogenen Pyelonephritis mit Bildung von Abscessen. In ersterem Falle ist gewöhnlich nur der vordere abdominelle Druckpunkt der Niere schmerzhaft, in letzterem Falle das ganze Organ bei bimanueller Untersuchung. So gut wie schmerzlos auf Druck sind die voll ausgebildeten Pyonephrosen.

Fieber beobachtet man im Verlauf der Nephrolithiasis entweder während eines Kolikanfalles oder bei einer bestehenden Infektion. Im ersten Falle ist die Fieberattacke sowie die Kolik von ganz kurzer Dauer. Im Falle der Infektion beobachtet man Fiebererscheinungen von verschieden langer Dauer. Tritt das Fieber plötzlich auf, manchmal von Schüttelfrösten begleitet, so ist es durch eine hämatogen bedingte pyelonephritische Aussaat bedingt. So wie das Harnröhrenfieber kommen auch diese hämatogenen Infektionen des Nierenparenchyms gewöhnlich durch eine Läsion der Harnleiterschleimhaut zu stande. Diese Fiebererscheinungen klingen gewöhnlich schon nach wenigen Tagen ab. Hält das Fieber längere Zeit an, so hat man es mit einer schweren Infektion der Niere zu tun.

B. Harnleitersteine.

Auch ein Harnleiterstein kann sowohl Koliken als auch dumpfe Dauerschmerzen auslösen. Sitzt der Stein etwas tiefer, so werden namentlich Schmerzäußerungen und Krampfzustände im Bereiche der Blase und des Mastdarmes empfunden; daneben aber auch Ausstrahlungen gegen die Geschlechtsorgane. Auch mit den Blutungen verhält es sich ähnlich, doch beobachtet man oft Harnleitersteine, welche ohne jede Blutung, auch ohne mikroskopische Hämaturie einhergehen. Fieber tritt nach *Israel* bei Koliken, welche durch Uretersteine bedingt sind, häufiger auf; dies spricht dafür, daß Epithelverletzungen der Schleimhaut des Harnleiters durch den Stein öfter, als wir annehmen, eine hämatogene Aussaat im Nierenparenchym bewirken können.

Diagnose.

Unter den oben angeführten Symptomen lassen sich die subjektiven, vor allem die Angaben über die Schmerzen, durch die Anamnese, die objektiven leicht durch die chemische und mikroskopische Untersuchung des Harns bzw. durch die physikalischen Untersuchungsmethoden feststellen. Die hauptsächlichsten Behelfe, welche uns zur genaueren Fundierung der Diagnose zur Verfügung stehen, sind die Cystoskopie, der Ureterenkatheterismus und das Röntgenverfahren.

Die Bedeutung der Cystoskopie für die Diagnose der Nieren- und Harnleitersteine liegt vor allem darin, daß wir die Uretermündungen betrachten können, welche je nach dem Sitz des Steines entsprechende Verände-

rungen aufweisen; auch sind wir im stande, den aus den Harnleitermündungen austretenden Harn wahrzunehmen und können sehen, ob dieser blutig, trüb oder eitrig ist. Wir werden im allgemeinen nicht während einer Kolik cystoskopieren. Überhaupt kommt die Cystoskopie erst in letzter Linie unter den verschiedenen uns zur Verfügung stehenden diagnostischen Maßnahmen in Betracht, vor allem nach der Röntgenuntersuchung. Letztere kann nun z. B. ergeben, daß im Bereich des untersten Harnleiterabschnittes ein kleines Konkrement vorhanden ist, von dem wir nicht wissen, ob es bereits in der Blase oder noch im Ureter gelegen ist; darüber gibt uns leicht die Cystoskopie Aufklärung. Stellt eine nach der Kolik vorgenommene Röntgenuntersuchung fest, daß sowohl Niere als auch Harnleiter keinen Konkrementschatten aufweisen, so kommt ebenfalls eine Cystoskopie in Frage, welche uns die Feststellung ermöglicht, ob das Aussehen der Harnleitermündungen darauf schließen läßt, daß ein Konkrement durchgetreten ist. Bei nachgewiesenem Nierenstein und einem Harnbefund, der dafür spricht, daß noch keine nennenswerte Infektion vorhanden ist, zeigen die Harnleitermündungen so gut wie niemals irgend welche Veränderungen, wohl aber bei Harnleitersteinen, namentlich dann, wenn sie im untersten Abschnitt des Ureters liegen. Die Harnleitermündung erscheint dann geschwollen, größer als normal, von gewulsteter ödematöser Schleimhaut umgeben. Alle diese Veränderungen sind um so stärker ausgeprägt, je tiefer der Stein im Harnleiter herabrückt und je länger er vor dem Blasenostium verweilt; er verursacht dann eine erhebliche Stauung, die ganze Umgebung quillt mächtig auf. Der intramurale Harnleiterabschnitt springt scharf in die Blase vor, die Ureterpapille nimmt charakteristische Veränderungen an. Sie sieht wie eine Himbeere oder, wie sich *Israel* ausdrückt, wie eine Mamilla aus, die Schleimhaut des Ureters prolabiert. Oft sieht man dann zwischen den ödematösen und prolabierten Schleimhautpartien den Stein hervorlugen, dieser kann schon halb in der Blase, zur Hälfte aber noch im Harnleiter festgeklemmt liegen. Bei einer vorhandenen cystischen Dilatation des unteren Harnleiterendes treten alle diese Veränderungen noch viel mehr in Erscheinung. Die cystische Erweiterung kann dann enorm anschwellen und tumorartig in die Blase hineinragen. Cystoskopiert man bald, nachdem durch eine erfolgreiche Kolik ein Stein abgegangen ist, so sieht man in der Umgebung der Harnleitermündung kleine submuköse Blutungen, Erosionen und leichte Einrisse in den beiden die Mündung umgebenden Schleimhautlippen. Ist ein Stein im Ureter festgeklemmt, so muß durch die Cystoskopie auch die Frage entschieden werden, ob das Konkrement den Harnleiter vollkommen abschließt oder ob neben ihm noch Harn durchtreten kann. Da wir den austretenden Harnwirbel bei klarem, unblutigem Harn nicht so deutlich sehen können, so bedienen wir uns in einem solchen Falle der Chromocystoskopie, welche uns den gefärbten Harnwirbel gut wahrnehmen läßt. Aus der Art seiner Ausstoßung, aus seiner Intensität können wir beurteilen, ob der Stein das Ureterlumen vollkommen verlegt, und aus der Zeit, nach welcher er sich einstellt, kann man außerdem noch Schlüsse für die Funktion der Niere ableiten. Beim infizierten Nierenstein ersehen wir aus dem cystoskopischen Bild oft schon den Grad der Infektion, je nachdem trüber oder eitriger Harn oder reiner Eiter entleert wird. Außerdem

sind bei einer schweren Infektion immer schon mehr oder weniger stark ausgeprägte Zeichen einer Cystitis vorhanden. Gewöhnlich tritt dann an uns noch die Frage heran, ob die vom Stein befallene Niere schon so weit zerstört ist, daß sie der Nephrektomie verfallen muß. Zur Prüfung der Funktion beider Nieren tritt auch noch der Ureterenkatheterismus in seine Rechte. Bei einer bestehenden Hämaturie kann man natürlich schon mit der einfachen Cystoskopie feststellen, aus welcher Harnleitermündung das Blut kommt, ebenso die Intensität der Blutung.

Der Ureterenkatheterismus hat sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung. In diagnostischer Beziehung sind wir vor allem im stande, einen im Harnleiter liegenden Stein mit dem Ureterenkatheter zu tasten. Kommen wir mit dem Katheter auf ein Hindernis, so ist das aber noch lange kein Beweis, daß wir auf den Stein gestoßen sind. Denn derartigen Hindernissen begegnen wir bei der Ausführung eines Ureterenkatheterismus sehr oft und vielfach müssen wir sie als spastische Contractionszustände werten. Wenn wir mit dem Katheter den ganzen Harnleiter bis hinauf zum Nierenbecken passieren können, so kann trotzdem ein Ureterstein vorhanden sein, der eben die Lichtung des Harnleiters noch so weit freiläßt, daß die Sonde glatt passieren kann. Vielfach kommt es vor, daß wir mit dem Katheter auf ein Hindernis stoßen und nach einigen Versuchen über das Hindernis hinwegkommen. Auch das ist natürlich kein Beweis, daß das vorhandene Hindernis ein Stein sei. Viel wichtiger ist die Bedeutung des Ureterenkatheterismus in Kombination mit dem Röntgenverfahren. Wir verwenden dann schattengebende Katheter und lassen die Röntgenaufnahme bei eingeführtem Katheter vornehmen; einerlei ob es uns gelungen ist, den Katheter bis ins Nierenbecken vorzuschieben oder nur bis zu einem vorhandenen Hindernis. Über die verschiedenen Fehlerquellen des Röntgenverfahrens werden wir noch zu sprechen haben. Unter diesen sind es in erster Linie die sog. Beckenflecke, welche sehr häufig Konkremente im untersten Harnleiterabschnitt vortäuschen. Um letztere als Harnleitersteine zu identifizieren, nehmen wir stets eine zweite Röntgenaufnahme mit eingeführtem schattengebenden Uretherkatheter vor.

Bei amerikanischen Autoren ist vielfach eine Methode im Gebrauch, welche darin besteht, daß man sich zur Tastung eines Harnleitersteines einer Sonde bedient, welche an ihrem Ende mit Wachs überzogen ist. Dieser Wachskatheter nach *Kelly* wird so hergestellt, daß man das Katheterende in eine Mischung von Wachs und Olivenöl eintaucht und dann abwartet, bis dieser Wachsüberzug erstarrt ist. Stößt man mit dem so präparierten Katheter auf ein Hindernis, welches durch ein Konkrement hervorgerufen ist, so zeigt dieser Wachskatheter einen vom Stein herrührenden Eindruck, dem große diagnostische Bedeutung zukommt. Teils um einen Stein im Harnleiter zu tasten, teils um einen solchen, wenn er festgeklemmt ist, zu lockern, hat man neben den einfachen Ureterenkathetern in verschiedener Stärke auch Fischbeinsonden, Ureterenkatheter mit Metallknopf und biegsame Metallspiralschläuche in Anwendung gebracht. *Nogués* hat eine Sonde angegeben, welche aus einem gewöhnlichen Ureterenkatheter besteht, an dessen Spitze ein bajonettförmig gebogenes Fischbeinbougie von 6—8 *cm* Länge befestigt ist.

Wie oben schon erwähnt, kommt dem Ureterenkatheterismus ferner die größte Bedeutung zu, um die Funktion beider Nieren festzustellen. Namentlich dann, wenn es sich um eine beiderseitige Nephrolithiasis handelt.

Der therapeutische Ureterenkatheterismus bezieht sich in erster Linie auf die verschiedenen Maßnahmen, welche angewendet werden, um einen im Harnleiter festgeklemmten Stein zu lockern; in zweiter Linie kommt ihm große Bedeutung zu bei der Behandlung der kalkulösen Anurie, auf die wir noch zu sprechen kommen.

Das Röntgenverfahren, dieser allerwichtigste Behelf zur Feststellung von Nieren- und Harnleitersteinen, steht heute auf einer hohen Stufe der technischen Vollkommenheit. Aus primitiven Anfängen ist diese Untersuchungsmethode so durchgebildet worden, daß sie uns heutigentags nur selten im Stiche läßt. Schon im Jahre 1900 gelang es *Kümmell, Albarran, Fenwick* u. a. Nierensteine auf guten Röntgenbildern zu veranschaulichen. *Albers Schönberg* führte 1902 die Kompressionsblende ein, mit welcher man Jahrzehnte hindurch mit besten Ergebnissen arbeitete. Größere Bedeutung gewinnt die röntgenologische Darstellung des Harnapparates durch die Einführung der Pyelographie von *Voelcker* und *v. Lichtenberg*, welche wir in zweifelhaften, schwer zu deutenden Fällen ebenfalls für die Diagnose der Nierensteine heranziehen. In jüngster Zeit hat es den Anschein, als ob die Technik der Röntgenaufnahmen zwecks Nachweises von Nieren- und Harnleitersteinen mit der *Potter-Bucky*-Blende alle bisherigen Behelfe an Exaktheit und Einfachheit überflügelt hätte. Vor allem ermöglicht es diese Blende, den ganzen Harntrakt, also beide Nieren und Harnleiter mit deren blasennahen Abschnitten auf einer einzigen Platte mit einer einmaligen Aufnahme darzustellen, während früher unter Anwendung der Kompressionsblende dazu fünf Aufnahmen notwendig waren. Erwähnt sei noch das Verfahren von *Kümmell*, Nierensteine, welche sich schwer darstellen lassen, vorher mit Collargol zu imprägnieren, welches durch einen Ureterenkatheter ins Nierenbecken eingebracht wird.

Die Indikation zur Vornahme einer röntgenologischen Untersuchung ist immer gegeben, wenn Schmerzen oder Hämaturie oder sonstige Symptome ein Konkrement im Harnapparat annehmen lassen.

Eine gute Röntgenaufnahme erfordert eine entsprechende Vorbereitung des Patienten. Diese bezieht sich in erster Linie auf eine gründliche Entleerung des Darmes, da das Vorhandensein von Gasblasen im Darm auf dem Röntgenbilde besonders störend wirkt. In den meisten Fällen ist diese Vorbereitung sehr einfach, man verordnet am Tage vor der Röntgenaufnahme ein Abführmittel. Es gibt aber auch Fälle, bei denen trotz stärkster Mittel die Gasansammlungen im Darm nicht schwinden. Man hat versucht, durch 1 oder 2 Tage vor der Röntgenuntersuchung Tierkohle zu verabreichen, manchmal aber ebenfalls ohne Erfolg. In neuester Zeit hat man Hypophysenpräparate (Hypophysin, Pituglandol u. s. w.) herangezogen, um die starke Darmgasentwicklung zu beseitigen. Ist der Kranke auf diese Weise entsprechend vorbereitet, so wird zur Röntgenaufnahme geschritten. Dabei muß der Grundsatz gelten, bei Verdacht auf einen Nierenstein unbedingt den ganzen Harnapparat, also beide Nieren und beide Harnleiter in ihrem ganzen

Verlauf, röntgenologisch darzustellen. Auch dann, wenn die Symptome einwandfrei für ein Konkrement nur in der einen Niere sprechen, müssen beide Organe untersucht werden. Wie schon erwähnt, haben wir heute mit der *Bucky*-Blende einen einfachen Behelf in der Hand, eine solche Gesamtaufnahme durchzuführen. Man hat in früherer Zeit leider zu oft sich damit begnügt, eine Niere allein darzustellen.

In neuester Zeit sind auch Bestrebungen aufgetaucht, eine Röntgendurchleuchtung während der Operation an der operativ freigelegten Niere vorzunehmen. Dies erfordert natürlich, daß die Röntgenapparatur direkt im Operationssaal untergebracht ist und der Operationsraum einer Verdunklung unterzogen werden kann. Es wird dann das freigelegte Organ in sterile Kompressen eingewickelt und mit dem Fluorescenzschirm, der ebenfalls steril abgedeckt ist, direkt besichtigt. Eine solche Durchleuchtung während der Operation erfordert also ganz besondere Einrichtungen, über welche noch nicht alle Krankenhäuser verfügen dürften. Es muß aber immerhin zugegeben werden, daß man manchmal vor die Notwendigkeit gestellt ist, die Röntgenuntersuchung während der Operation vorzunehmen, wenn man nicht die operativ freigelegte Niere durch ausgedehnte Parenchymschnitte, die sich zur Auffindung des Konkrementes als unbedingt notwendig erweisen, schwer schädigen will.

In vielen Fällen sind wiederholte Röntgenaufnahmen notwendig. Wenn die klinischen Symptome unzweideutig auf einen Nieren- oder Harnleiterstein hinweisen und die Röntgenaufnahme kein Konkrement zur Darstellung bringen kann, so muß die Untersuchung unbedingt mehrmals vorgenommen werden. Auch wird es sich empfehlen, bei einem nachgewiesenen Stein, der operativ entfernt werden soll, die Röntgenuntersuchung unmittelbar vor der Operation zu wiederholen, da der Stein in der Zwischenzeit seine Lage verändert haben kann.

Von einer guten Nierenaufnahme zur Feststellung eines Konkrementes müssen wir verlangen, daß gewisse Skelet- und Weichteile gut sichtbar sind, nämlich (nach *J. Israel*) 1. die beiden letzten Rippen, 2. die Querfortsätze der Lendenwirbel, 3. die Musculi ileopsoas und quadratus lumborum und endlich 4. die Umrisse der Niere. Die Darstellung des Nierenkonturs gewinnt an Bedeutung für die Bestimmung der Lage des Steines in der Niere, ob dieser im Becken, in den Kelchen oder im Parenchym gelegen ist. Auch die Lage des Konkrementschattens in Beziehung gebracht zu verschiedenen Skeletteilen läßt wichtige Deutungen zu, so vor allem, ob es sich um einen Stein in einer dystopen, in einer beweglichen oder in einer Hufeisenniere handelt. Die auf der Röntgenplatte dargestellten Konkrementschatten haben oft charakteristische Formen, aus denen wir oft ebenfalls auf ihre Lage schließen können; so der dreieckige Schatten eines das Nierenbecken nach unten abschließenden Steines oder der schon oft genannte Korallenstein. Nierensteine treten, wie erwähnt, oft in größerer Zahl auf zum Unterschied von Harnleitersteinen, welche gewöhnlich Einzelsteine sind. Auch über die Zahl der Steine muß uns das Röntgenbild Aufschluß geben, da wir bei der Operation bestrebt sein müssen, alle vorhandenen Steine zu entfernen, um nicht ein kleines Konkrement zurückzulassen, welches zu

einem Rezidiv Veranlassung gibt. Es gelingt auch manchmal, aus der Dichte des Schattens Schlüsse auf die chemische Zusammensetzung des Steines zu ziehen; so geben die Kalksteine, namentlich die Oxalate, den dichtesten Schatten, während Harnsäure-, Xanthin- und Cystinsteine oft nur schwach angedeutet sind.

Eine Röntgenaufnahme, die wir zwecks Feststellung eines Nieren- oder Harnleitersteines anfertigen ließen, kann uns in zweierlei Hinsicht zu Täuschungen Anlaß geben. Einmal kann das Bild trotz vorhandener Steine keinen Schatten aufweisen und dann können im Bereiche der Harnorgane gelegene Schatten fälschlicherweise als Steine gedeutet werden. Nach *J. Israel* müssen wir mit 1 bis höchstens 4% Fehldiagnosen rechnen, doch scheint ihre Zahl bei mangelndem Konkrementschatten sicher vorhandener Steine noch geringer zu sein, so daß wir also ganz allgemein zur Annahme gelangen, daß sich etwa 3% der Nieren- und Harnleitersteine auf dem Röntgenbild nicht zur Darstellung bringen lassen. Die Ursachen für einen negativen Röntgenbefund bei vorhandenen Steinen sind vor allem in mangelhafter Darmentleerung, fehlerhafter Technik und besonderer Fettleibigkeit des Patienten zu suchen. Ferner sei berücksichtigt, daß gewisse Steine, wie die aus Harnsäure, Xanthin und Cystin bestehenden, ebenso besonders kleine Steine, oftmals keinen Schatten geben. Fällt der Steinschatten in den Bereich dichter Skeletteile, so können wir ihn ebenfalls nicht als solchen identifizieren. Auch eine erhebliche Eiteransammlung in der Niere kann den Steinschatten völlig verwischen.

In solchen Fällen muß man, wenn sonst alle Symptome auf einen Stein hinweisen, wiederholte Röntgenaufnahmen machen, namentlich dann, wenn eine besondere Fettleibigkeit vorliegt oder der Darm ungenügend entleert ist. Hat man Grund zur Annahme eines wenig kalkdichten Konkrementes, wird man das Verfahren der Collargolimprägnierung nach *Kümmell* zur Anwendung bringen. Manchmal gelingt es durch die Pyelographie einen Steinschatten besser sichtbar zu machen, er erscheint dann innerhalb des gefüllten Nierenbeckens in Form einer Aussparung. Es sei übrigens hier gleich gesagt, daß man die Pyelographie bei nachgewiesenem Nierenstein vielfach gerne hinzufügt, um den Stein innerhalb der Niere besser lokalisieren zu können. Besonders deutlich kann man Nierensteine bei Luft- oder Sauerstoffüllung des Nierenbeckens zur Darstellung bringen; man kann dann um so besser erkennen, ob sie im Nierenbecken oder in einem der Kelche liegen. Die Methode des röntgenologischen Steinnachweises mittels Pyelographie unter Luftfüllung scheint auch in letzter Zeit immer mehr Anwendung zu finden.

Die zweite Ursache der Fehlerquellen sind die Schatten, welche uns einen Stein vortäuschen, wo keiner vorhanden ist. Die schattengebenden Elemente liegen dann entweder innerhalb der Niere oder in Nachbarorganen. Als innerhalb der Niere gelegene seien angeführt: Fremdkörper der Niere (Geschoßteile, Reste eines früher einmal ins Nierenbecken eingebrachten Kontrastmittels, Verkalkungen von Kavernen bei Tuberkulose, die sog. Kittniere), Verkalkungen und Verknöcherungen in Tumoren, Verkalkungen in Hydro- und Pyonephrosen und endlich verkalkte nephritische Herde. Unter den schattengebenden

Ursachen, welche außerhalb der Niere liegen, seien angeführt: Kot-, Gallen- und Pankreassteine, verkalkte retroperitoneale oder mesenteriale Lymphdrüsen.

Die Besprechung der differentialdiagnostischen Deutung solcher Schatten würde zu weit führen und ist mehr oder weniger dem Radiologen vorbehalten. Immerhin hat uns *Sgalitzer* eine schöne Methode angegeben, welche uns oft Aufschluß darüber gibt, ob ein Konkrementschatten der Niere angehört oder nicht, d. i. die Aufnahme in frontaler Richtung. Bei den seitlichen Aufnahmen in der Frontalebene fällt das Nierenfeld auf die Wirbelkörper des 12. Brust- und 1. und 2. Lendenwirbels. Wenn sich also ein Schatten bei Aufnahme in frontaler Richtung als außerhalb der Wirbelkörper gelegen erweist, so liegt kein Nierenstein vor.

Die Technik der erst aus neuester Zeit stammenden röntgenologischen Darstellung der Appendix nach *Czepa* bringt es mit sich, daß der Kontrastbrei, bzw. kleine Teilchen desselben, längere Zeit nach der Untersuchung im Wurmfortsatz verweilen. Solche Kontrastdepots in der Appendix entsprechen ganz genau der Lage und dem Verlaufe des rechten Ureters. Man wird also bei solchen Schatten im Bereiche des rechten Ureters immer auch daran denken müssen, ob sie nicht von einer früher einmal vorgenommenen röntgenologischen Darstellung des Wurmfortsatzes herrühren. Damit sind wir schon bei den Schattenbildungen angelangt, welche uns so häufig einen Harnleiterstein vortäuschen. Bei diesen müssen wir in der Deutung der Steinschatten noch viel vorsichtiger sein als bei den Nierensteinen, weil namentlich im Bereiche des kleinen Beckens viel häufiger schattenerzeugende Gebilde vorhanden sind. Den breitesten Raum nehmen hier die Täuschungen durch Phlebolithen ein. Die Kenntnis dieser Phlebolithen, welche früher allgemein als Beckenflecke bezeichnet wurden, hat uns *Albers Schönberg* vermittelt. Sie finden sich überaus häufig und sind oft mehrfach und doppelseitig vorhanden. Sie haben ihren Sitz immer in dem Beckenfeld, welches auch dem untersten Ureterabschnitt entspricht. Durch ihre runde und scharfe Abgrenzung unterscheiden sie sich einigermaßen von den gewöhnlich unregelmäßig abgegrenzten Harnleitersteinen. In jüngster Zeit hat *Goldhammer* auf Grund der Untersuchung von 100 Beckenpräparaten festgestellt, daß sich bei 36% der Fälle Phlebolithen nachweisen ließen. Er fand sie in dem ausgedehnten Venenplexus des kleinen Beckens und manchmal in inniger topischer Lagebeziehung zum Harnleiter. Er kommt zu dem Schluß, daß es immer Fälle geben wird, bei denen ein großer und solitärer Phlebolith so nahe der Ureterfüllung zu liegen kommt, daß er von letzterer röntgenographisch nicht wegprojiziert werden kann, sich also bei allen Aufnahmsrichtungen mit dem Harnleiterschatten decken muß.

Außer den Phlebolithen sind es Verkalkungen bzw. Steinbildungen innerhalb der Geschlechtsorgane beim Mann und beim Weib, welche als Harnleiterkonkrement gedeutet werden können (Verkalkungen der Vasa deferentia, Prostatasteine, Blasensteine in Divertikeln, verkalkte Myome, Kalkablagerungen in den Eierstöcken, Zähne- und Knochenbildungen in Dermoidcysten). Um alle diese Fehlerquellen in der Röntgendiagnose der Harnleitersteine auszuschalten, bedient man sich am besten des Verfahrens der Röntgendarstellung des Ureters mit dem eingeführten schattengebenden Katheter oder mit einer Kontrastfüllung desselben.

Bei den Phlebolithen hat man außer den Aufnahmen in verschiedenen Ebenen rasch hintereinander erfolgende Aufnahmen in derselben Richtung bei gestrecktem und reflektiertem Bein, ferner stereoskopische Röntgenaufnahmen in Anwendung gebracht.

Zwei Methoden aus neuester Zeit, das Pneumoperitoneum und die Pneumoradiographie des Nierenlagers nach *Rosenstein* sind noch nicht genügend nachgeprüft worden, weil sie sich wegen der ihnen anhaftenden Gefahren bisher nicht einbürgern konnten.

Differentialdiagnose.

Die Diagnose der Nieren- und Harnleitersteine steht und fällt mit dem Ergebnis der Röntgenuntersuchung und mit den Befunden, welche wir mit dem ganzen Apparat von verfügbaren Untersuchungsmethoden erheben können, wie Cystoskopie, Ureterenkatheterismus, Pyelographie, Nierenfunktionsprüfung u. s. w. Mit einzelnen dieser Untersuchungsbehelfe oder mit Zuhilfenahme aller wird es beinahe immer, wenn auch nicht sofort, möglich sein, nicht nur einen vorhandenen Stein als solchen nachzuweisen, sondern auch alle durch ihn hervorgerufenen Veränderungen im Bereiche des Harntraktes aufzudecken. Wenn man von den Schwierigkeiten absieht, welche uns manchmal die Deutung eines Röntgenbildes bereitet, so ist die Diagnose eines Nieren- oder Harnleitersteines eigentlich unschwer zu stellen. Da gibt es so gut wie keinerlei differentialdiagnostische Überlegungen! Etwas anderes ist es, wenn wir die richtige Diagnose gleich aus den zunächst auftretenden Symptomen, wie sie sich dem zuerst am Krankenbette intervenierenden Arzte bieten, erstellen wollen. Schon die Koliken können bezüglich ihrer richtigen Deutung manchmal erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Sie können einerseits auch von krankhaften Zuständen anderer, benachbart gelegener Organe hervorgerufen werden, sie können aber anderseits auch durch andere Krankheitsursachen in der Niere selbst bedingt sein. So können einer Nierenkolik überaus ähnliche Schmerzanfälle von dem kranken Wurmfortsatz, von der Gallenblase, von einem Darmverschluß, ausgelöst werden, um nur die am häufigsten vorkommenden Koliken zu nennen.

Am allerschwierigsten ist manchmal die Unterscheidung, ob eine rechtsseitige Nierenkolik oder ein akuter Anfall von Appendicitis vorliegt. Der Schmerz des rechten Ureters fällt mit dem *Mac Burney*schen Punkte zusammen. Singultus, Erbrechen und Erscheinungen der Darmlähmung können auch eine Nierenkolik begleiten, ebenso wie anderseits eine mikroskopische Hämaturie häufig auch bei der akuten Appendicitis vorkommt, da letztere nicht selten von einer akuten herdförmigen Glomerulonephritis begleitet wird. Wenn noch dazu der kranke Wurmfortsatz tief im kleinen Becken, in der Nähe der Blase liegt, so können auch noch Erscheinungen seitens dieses Organes die Appendicitis komplizieren. Und gerade bei Verdacht auf eine unter sehr stürmischen Symptomen auftretende Appendicitis ist es wichtig, rasch zu einer richtigen Diagnose zu kommen, weil man sonst den richtigen Zeitpunkt für die Appendektomie versäumt. In einem so zweifelhaften Falle kann nur eine exakte

Untersuchung Klärung bringen. Für die Diagnose „Nierenkolik" spricht stets neben den Schmerzen im Verlauf des Harnleiters eine exquisite Druckschmerzhaftigkeit der zugehörigen Niere und eine solche des untersten Harnleiterabschnittes, welche wir durch die Untersuchung vom Mastdarm oder von der Scheide aus feststellen. Für die Diagnose „akute Appendicitis" stehen uns neben der Druckschmerzhaftigkeit des *Mac Burney*schen Punktes das *Blumberg*sche oder *Rovsing*sche Symptom und die Schmerzempfindung bei der Austastung des Douglas, manchmal auch noch eine vorhandene Leukocytose zur Verfügung.

Bei der Gallensteinkolik ohne Ikterus und ohne Vergrößerung der Gallenblase wird es sich darum handeln, die beiden Organe, von welchen die Schmerzen ausgehen können, genauest auf ihre Druckempfindlichkeit zu prüfen. Die erkrankte Gallenblase ist vorne unter dem Rippenbogen und im Hypochondrium schmerzhaft, die steinkranke Niere bei bimanueller Untersuchung und beim Beklopfen rückwärts. Überaus häufig strahlen die Schmerzen bei der Gallenkolik in das rechte Schulterblatt und Schultergelenk aus; es gibt aber auch Fälle von rechtsseitiger Nierenkolik, welche eine Ausstrahlung der Schmerzen in dieselben Regionen aufweisen. Doch werden Schmerzausstrahlungen in den Hoden, in das Kreuzbein, in die Scheide, in die untere Extremität, ein Hochstand des Hodens oder gar eine Schwellung desselben nur bei der Nierenkolik beobachtet. Um die Palpation von Leber bzw. Gallenblase und Niere leichter zu gestalten, bzw. die palpatorischen Befunde besser auseinanderhalten zu können, empfiehlt sich die Untersuchung in Seitenlage.

Da schwere Nierenkoliken von einer mitunter auffallend in den Vordergrund der Erscheinungen tretenden Darmlähmung begleitet sind, so ist auch die diagnostische Abgrenzung gegenüber dem echten Darmverschluß durch Strangulation oder Obturation zu erwägen. Beim Darmverschluß sind im Beginn stets neben den kolikartigen Schmerzen deutlich Steifungen einzelner Darmschlingen sichtbar, während die eine Nierenkolik begleitende Darmlähmung niemals solche erkennen läßt; die Auftreibung des Leibes ist bei der Nierenkolik stets eine gleichmäßige.

Läwen hat versucht, die verschiedenen im Bereiche des Leibes auftretenden Schmerzen durch paravertebrale Anästhesie auseinander zu halten, da erfahrungsgemäß die Innervation eines jeden Organes durch die Ausschaltung gewisser Segmente aufgehoben werden kann. So gelingt es, Schmerzen der Niere durch Ausschaltung von D XII und L I zu bannen; für den Harnleiter sind L II—IV wirksam, für die Gallenblase D X, für den kranken Wurmfortsatz L I und II. Außer der Aufhebung der Schmerzen in den genannten Organen und deren Druckempfindlichkeit wird durch die paravertebrale Anästhesie auch die reflektorische Muskelspannung beseitigt, wodurch die Möglichkeit einer genaueren Abtastung der einzelnen Organe gegeben ist.

Kurz zu erwähnen wäre noch das von *Fedoroff* angegebene Verfahren der experimentellen Nierenkolik, welche er nach vorgenommenem Ureterenkatheterismus durch eine starke Flüssigkeitsfüllung des betreffenden Nierenbeckens erzielt. Darnach treten charakteristische Schmerzen im Bereiche der Niere auf. Sind die bei einem Patienten beobachteten Schmerzen anderer Natur, so kann man daraus den Schluß ziehen, daß sie nicht von der Niere herrühren.

Von anderen Erkrankungen der Niere, welche mit plötzlich auftretenden Schmerzanfällen einhergehen, sei zunächst die akute Pyelitis angeführt. Der Beginn einer entzündlichen Affektion des Nierenbeckens, einerlei ob diese auf hämatogenem oder aufsteigendem Wege entstanden ist, kann sich durch einen ohne alle Vorboten einsetzenden Schmerzanfall kolikartiger Natur manifestieren. In einem solchen Falle wird uns eine Harnuntersuchung leicht die richtige Diagnose stellen lassen, da wir bei einer Pyelitis stets einen trüben, leukocyten- und bakterienreichen Harn feststellen können. Die Kolikschmerzen bei einer chronischen herdförmigen Glomerulonephritis können schon größere diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Oft finden wir bei diesen nephritischen Koliken einen Harn ohne pathologische Beimengungen, auch ohne rote und weiße Blutkörperchen und ohne Cylinder. Möglicherweise lassen verschiedene Veränderungen am Herzen oder an den Gefäßen (Blutdruck) die Diagnose „chronische Nephritis" zu, aber auch das gehört zu den Seltenheiten. Gewöhnlich gelingt es uns, eine Kolik nephritischer Natur erst dann als solche zu erkennen, wenn Röntgenbild, Pyelogramm, nichts Pathologisches zeigen und auch andere Untersuchungen keine Erkrankung der Niere feststellen lassen, so daß wir also die Diagnose „Nierenkolik bedingt durch herdförmige chronische Glomerulonephritis" gewissermaßen nur per exclusionem stellen können. Gehen solche nephritische Schmerzanfälle, was nicht so selten vorkommt, mit Blutungen einher, so wird die diagnostische Abgrenzung wieder gegenüber einem Nieren- oder Nierenbeckentumor nicht leicht sein. Hydronephrosen können ebenfalls Nierenkoliken hervorrufen, besonders die Verschlüsse bei einer intermittierenden Hydronephrose; dabei kann der Harn auch Erythrocyten im Sediment aufweisen. Hier können uns nur das Pyelogramm, die Anamnese bzw. eine im Anfall nachzuweisende Vergrößerung des Organes auf den richtigen Weg weisen. Die Nierentumoren sowie die Geschwülste des Nierenbeckens haben wir schon erwähnt; bei diesen kommt es gewöhnlich zuerst zu einer profusen Blutung, welcher dann eine Kolik folgt. Diese ist durch eine Verstopfung des Harnleiters durch Blutgerinnsel hervorgerufen. Häufig wird man in der Lage sein, den Tumor zu tasten. Das muß aber nicht der Fall sein. Auch hier wird meistens nur das Röntgenbild bzw. das Pyelogramm Aufklärung bringen.

Überaus schwierig diagnostisch zu werten sind mitunter die Schmerzen im Beginne einer Nierentuberkulose, wenn der Harn noch keinerlei Veränderungen aufweist und keine Tuberkelbacillen enthält. Kolikanfälle, bedingt durch Ureterstenosen und cystische Auftreibung des untersten Harnleiterendes, können nur durch die Cystoskopie, durch den Ureterenkatheterismus bzw. eine Kontrastfüllung des Ureters festgestellt werden. Zu erwähnen wäre noch, daß wir bei übermäßiger Ausscheidung von Harnsäure- oder Oxalatkrystallen oft Nierenkoliken zu beobachten in der Lage sind.

Wir sehen also, daß die richtige Deutung einer Nierenkolik als Steinkolik nicht so leicht ist. Wenn es sich außerdem noch um Koliken handelt, welche nach einem Steinabgang sistieren, und wenn ferner dieser Steinabgang vom Patienten unbemerkt bleibt, so läßt uns auch das Röntgenbild im Stich, weil es dann negativ ausfällt. Gewöhnlich oder zumindest sehr oft werden wir

bei solchen Schmerzanfällen erst die ganze Reihe unserer Untersuchungsmethoden zu Hilfe nehmen müssen, um zu einer richtigen Erkenntnis zu gelangen; und jeder erfahrene Untersucher wird zugeben müssen, daß Nierenschmerzen eigentlich weitaus öfter durch andere Krankheitszustände der Niere und des Harnleiters als durch Steine hervorgerufen sind.

Therapie.

Bevor wir auf die Behandlung des Nieren- und Harnleitersteines eingehen, den wir auf Grund der Ergebnisse unserer Untersuchung, vornehmlich des Röntgenverfahrens, konstatiert haben, erscheint es notwendig, einige Worte der Prophylaxe der Nierensteinkrankheit zu widmen. Eine prophylaktische Therapie kommt vor allem in Frage bei den Zuständen, welche wir als Vorstadien der Konkrementbildung aufzufassen haben, also bei den Patienten, welche im Harnsediment überaus zahlreiche Krystalle der bekannten Steinbildner ausscheiden, einerlei ob mit oder ohne Beschwerden, ferner bei den Patienten, welche wiederholt unter schweren Koliken kleine Steine ausstoßen, ohne daß es dabei zur Bildung eines größeren Konkrementes kommt, welches irgendwo in den Harnwegen liegen bleibt, und schließlich zur Nachbehandlung nach ausgeführter operativer Steinentfernung. Für die Prophylaxe im allgemeinen gipfelt die Therapie in dem Bestreben, eine ausgiebige Diurese und damit eine Verdünnung des Harnes herbeizuführen, um im Sinne *Posners* einmal eine ausschwemmende Wirkung und ferner eine solche auf die Viscosität des Harnes zur Vermeidung des Ausfalles von Kolloiden zu erzielen. Dies hat man früher durch Trinkkuren mit Mineralwässern zu erreichen versucht. Solange noch die Diathesenlehren herrschend waren, hat man je nach der Art der im Harn ausgeschiedenen Steinbildner unter den gebräuchlichen Mineralwässern eine entsprechende Auswahl getroffen. *Rovsing* hat schon im Jahre 1895 vor der Anwendung alkalischer Mineralwässer in der Behandlung der Nephrolithiasis gewarnt, da er annahm, daß man durch diese Wässer nur ein schnelleres Wachstum der Steine erziele, indem sich um ein vorhandenes Konkrement Phosphatschalen ansetzen. Er hat in diesem Sinne Trinkkuren mit destilliertem Wasser empfohlen und wollte damit einerseits eine starke Verdünnung des Harnes herbeiführen, anderseits aber den Niederschlag von mineralischen Bestandteilen auf ein Konkrement vermeiden. Diese Art der Behandlung hat sich anscheinend in den westlichen Ländern mehr eingebürgert als bei uns. Übrigens hat auch *Fedoroff* von derselben Erwägung ausgehend geraten, für Trinkkuren ein schwach mineralisiertes Flußwasser zu verwenden. Man stößt aber mit der Verordnung von destilliertem Wasser in größeren Mengen bei den Patienten vielfach auf Widerspruch, da sie namentlich das aus der Apotheke bezogene destillierte Wasser wegen des ihm anhaftenden Geruches nicht trinken wollen. Aber auch dann, wenn man das destillierte Wasser vom Sodawasserfabrikanten bezieht, welches geruchlos ist, wird es nicht gerne genommen.

In Österreich steht für solche Trinkkuren schon seit längerer Zeit das Gasteiner Thermalwasser in Verwendung. Dieses wegen seiner radio-

aktiven Wirkungsweise namentlich für Badekuren in Verwendung stehende Wasser kommt in neuerer Zeit mit Kohlensäure versetzt in den Handel und eignet sich wegen seines guten Geschmackes in ausgezeichneter Weise als Tafelwasser. Es steht dem destillierten Wasser kaum nach, da es in einem Kilogramm nur 0·33 *g* mineralische Bestandteile enthält. Zum Vergleich möchte ich einige Zahlen anführen, welche bekannte und uns geläufige Mineralwässer betreffen: so enthält die Wildunger Helenenquelle in einem Kilogramm Wasser 4·5 *g*, die Preblauer Quelle 4·2 *g*, die Marienbader Rudolfsquelle 2·2 *g* mineralische Bestandteile. Dieses Gasteiner Thermalwasser verwenden wir schon seit einiger Zeit ausschließlich für Trinkkuren bei bestehender Nephrolithiasis und in prophylaktischem Sinne und erzielen damit stets eine überaus starke Polyurie. Wegen seines guten Geschmackes wird es von den Patienten gerne getrunken. Wir verordnen $1^1/_2$—2 *l* täglich, eine Flüssigkeitsmenge, welche gewöhnlich anstandslos bewältigt wird, und weisen unsere Kranken an, womöglich auch einen Teil dieser Menge während der Nacht zu trinken. Außer in prophylaktischem Sinne geben wir Gasteiner Wasser auch bei kleinen röntgenologisch nachgewiesenen Steinen, von denen wir annehmen können, daß sie entsprechend ihrer Größe noch spontan abgehen werden, und auch da erzielten wir oft schöne Erfolge, indem es uns gelang, manchen schon längere Zeit irgendwo im Harnleiter festsitzenden Stein zur Austreibung zu bringen. Von der Verordnung anderer Mineralwässer sind wir gänzlich abgekommen. Nur dort, wo es sich darum handelt, eine bei vorhandenem Stein bestehende Infektion der Harnwege zu beeinflussen, also bei allen durch einen Stein hervorgerufenen pyelitischen und pyelonephritischen Prozessen, empfehlen wir Trinkkuren mit Wildunger Helenenquelle oder Marienbader Rudolfsquelle, da diese Wässer erfahrungsgemäß durch ihren Kalkgehalt eine entzündungshemmende Wirkung aufzubringen im stande sind. Diese Prozesse scheinen mir daher die Hauptdomäne für Trinkkuren in Wildungen oder Marienbad zu bilden, wo in dieser Hinsicht nach allgemeiner Erfahrung ganz bedeutende Erfolge erzielt werden. Es muß nicht erst hervorgehoben werden, daß alle diese Trinkkuren am Orte der Quelle noch wirksamer durchgeführt werden können, wo den Patienten die nötige Muße und Ablenkung vom Alltag gegeben ist, wo die Kur überdies durch strenge Diätvorschriften, andere therapeutische Behelfe und vielleicht auch noch durch eine lokale Behandlung um so intensiver gestaltet werden kann.

Für die Behandlung der harnsauren Diathese stehen dann noch lithionhältige Wässer in Gebrauch, ob mit oder ohne Erfolg, wage ich nicht zu entscheiden.

Neben der Verdünnung des Harnes durch Trinkkuren spielt in der Prophylaxe die Diät die größte Rolle. Aber nicht nur in prophylaktischem Sinne lassen wir unsere Kranken entsprechende Diätformen einhalten, sondern auch bei Abgang kleinster Konkremente in Form von Sand und Grieß, bei schon gebildeten Steinen, um deren Vergrößerung hintanzuhalten, und im Verlaufe der Nachbehandlung nach operativer Steinentfernung, um eine Rezidive zu verhüten. Letzteres erscheint mir ganz besonders wichtig. Die Diätvorschriften müssen natürlich verschiedene sein, je nachdem es sich um harn-

saure, oxalsaure oder phosphorsaure Konkremente handelt. Bei vermehrter Ausscheidung von Harnsäurekrystallen und harnsauren Steinen muß die Kost eine purinfreie sein. Wir schränken also den Genuß von Fleisch möglichst ein, vor allem aber die Extraktivstoffe des Fleisches in Form von Fleischsuppen und Fleischextrakten. Von den verschiedenen Fleischsorten ist speziell Rindfleisch und Wildbret zu verbieten, ebenso nucleinreiche Gewebe wie Bries, Niere, Hirn, Leber, Milz. Zartes, weißes Fleisch ist mit einer gewissen Einschränkung erlaubt, um die Kostform nicht zu einer ganz vegetarischen zu gestalten. Gemüse, Obst, Süß- und Mehlspeisen sind erlaubt. Bei der Oxalurie und Phosphaturie soll die Nahrung wieder überwiegend aus Fleisch bestehen. Bei Oxalurie sind Tee, Kakao, Spinat, Spargel, Tomaten, Hülsenfrüchte, Zucker- und Süßspeisen aller Art verboten. Bei der Phosphaturie sind namentlich die grünen Gemüse einzuschränken. Diese der Art der ausgeschiedenen Steinbildner angepaßten, kurz skizzierten Diätvorschriften erfahren natürlich von Fall zu Fall entsprechende Abänderungen. Namentlich dann, wenn gemischte Steine ausgeschieden werden, müssen sich die diätetischen Maßnahmen auf einer gewissen mittleren Linie bewegen.

Die konservative Therapie deckt sich, was die Diluierung des Harnes durch Trinkkuren und die Einhaltung entsprechender Diätformen betrifft, vollkommen mit der Prophylaxe. Von anderen konservativen Behandlungsarten wären noch die medikamentösen Kuren zu erwähnen. Von der Verabreichung von Alkalien sind wir bei der harnsauren Diathese gänzlich abgekommen, weil sie leicht eine Absetzung von Phosphaten auf einem schon vorhandenen Stein zur Folge haben kann. Lithionpräparate, denen man ein gewisses Harnsäurelösungsvermögen nachrühmte, werden noch ab und zu angewandt, ebenso Uricedin und Piperazin. Recht häufig in Gebrauch steht das Glycerin bei Abgang von kleinsten Konkrementen und bei Steinen, welche im Harnleiter längere Zeit verweilen. Glycerin hat neben einer stark harntreibenden Wirkung die Eigenschaft, die Harnwege schlüpfrig zu machen, weswegen sich der Abgang von Konkrementen etwas leichter vollzieht. Wir verordnen es zu gleichen Teilen mit Citronensaft, von dieser Mischung etwa 4 Eßlöffel täglich. Bei der Phosphaturie erscheint es notwendig, den Harn sauer zu machen. Dies erzielt man durch Limonaden, denen Salzsäure oder Phosphorsäure beigemischt ist, durch Urotropin und durch Acidolamin. Daß wir bei der Steinkolik die Morphiumspritze nicht entbehren können, ist selbstverständlich. Man sollte mit dieser Medikation auch niemals lange zögern. Bei Steinen, die im Ureter festgeklemmt sind, hat sich das Papaverin bestens bewährt, welches im stande ist, den Harnleiterkrampf, welcher den Stein mitunter umklammert, erfolgreich zu lösen.

Die Blutungen bei Nieren- und Harnleitersteinen sind beinahe niemals so hochgradig, daß ein therapeutisches Eingreifen notwendig wäre. In den meisten Fällen sistieren sie auf Bettruhe.

Bei infizierten Nierensteinen, die man aus irgend einem Grunde nicht operieren kann, sind Harndesinfektionsmittel angezeigt (Salol, Urotropin, Cylotropin intravenös), eventuell auch eine lokale Behandlung des infizierten Nierenbeckens durch Spülungen. Vor allem aber die schon oben erwähnten Trinkkuren mit Wildunger Wasser oder Marienbader Rudolfsquelle.

Jedenfalls gibt es noch keine medikamentöse Therapie, mit welcher es gelänge, Nierensteine zur Auflösung zu bringen. *Bauer* will eine Löslichkeit von phosphorsauren Kalksteinen durch die Krappwurzel erzielt haben. *Crowell* gibt an, bei Cystinsteinen ein Verfahren gefunden zu haben, um diese im Körper zur Lösung zu bringen. Er verabreicht große Dosen von Natrium bicarbonicum bei möglichst eiweißarmer Kost und macht gleichzeitig Nierenbeckenspülungen mit warmen alkalischen Lösungen, welche 5—15 Minuten im Nierenbecken belassen und dann mit Salzlösungen (1%ige Chromquecksilberlösung) nachgespült werden.

Bei der konservativen Therapie müssen auch die Methoden der endovesicalen Entfernung von Uretersteinen besprochen werden. Ein großer Teil von Uretersteinen geht spontan ab; glatte, runde Steine von 1 *cm,* maulbeerförmige von 7—8 *mm* Durchmesser passieren oft ohne alle Schwierigkeiten den Harnleiter. Es ist schon vorgekommen, daß Steine von erheblicher Größe, welche aus dem Ureter in die Blase gelangten, dann bei der Passage durch die männliche Harnröhre, in dieser steckenblieben und von dort auf blutigem Wege entfernt werden mußten. Wenn ein Ureterstein nach dem Ergebnis wiederholter Röntgenkontrollen längere Zeit an irgend einer Stelle im Harnleiter verweilt, so verordnen wir zunächst eine energische Trinkkur, welche man mit innerlichen Glyceringaben kombinieren kann. Wie lange man nun warten soll, bevor man eine endovesicale Behandlung einleitet, darüber gehen die Meinungen noch stark auseinander. Amerikanische Autoren gehen in neuester Zeit sehr energisch vor und leiten die endovesicale Therapie gewöhnlich sehr bald ein. Ist der eingeklemmte Stein besonders groß, verlegt er das Harnleiterlumen vollständig, handelt es sich um eine Solitärniere oder besteht hohes Fieber, tritt eventuell sogar Anurie ein, so wird man nicht lange zuwarten. *Marion* hat darauf hingewiesen, daß mitunter schon eine starke Füllung der Blase bis zur Auslösung heftigsten Harndranges genüge, um krampfhafte Muskelcontractionen des Ureters anzuregen und den Stein zur spontanen Ausstoßung zu bringen.

Das einfachste Hilfsmittel, einen Ureterstein zu mobilisieren, besteht in der Einführung eines oder mehrerer Ureterkatheter mit Einspritzung von anästhesierenden Lösungen und Gleitmitteln (Öl oder Glycerin). Man wählt zu diesem Behufe dünne Ureterenkatheter. Es können nun verschiedene Fälle eintreten: Man kann den Katheter nur bis zum Stein vorschieben, an dem er ein Hindernis findet; der Katheter geht am Stein vorbei und bringt diesen aus seiner Lage, indem er entweder nur gedreht oder höher hinauf gebracht wird, eventuell sogar bis ins Nierenbecken. Durch das Einspritzen einer 2- bis 5%igen Novocain-Adrenalin-Lösung wird ein Abschwellen der Schleimhaut und ein Nachlassen des Muskelkrampfes erzielt, durch die Einbringung von Glycerin in den Harnleiter wird dieser schlüpfrig gemacht, der Stein kann leichter heruntergleiten. Gelingt es nicht, den Katheter über den Stein hinauf zu bringen, so wählt man an Stelle der gewöhnlichen Ureterenkatheter Bougies oder starre Katheter. Vielfach erscheint es notwendig, 2—3 derartige Instrumente bis zum Stein vorzuschieben, von denen man dann vielleicht eines an dem Stein vorbeiführen kann. In zweiter Linie finden die verschiedenen Dilatationsmethoden Anwendung, wie Olivensonden, Laminariakatheter u. s. w. Solche

Dilatationsinstrumente für den Harnleiter wurden in den letzten Jahren verschiedenartige angegeben. Es würde zu weit führen, auf eine Beschreibung aller dieser Instrumente einzugehen.

Sitzt der Stein im intramuralen Blasenabschnitt des Harnleiters festgeklemmt, so kann man es versuchen, die Harnleitermündung auf endovesicalem Wege mit Hilfe von Scheren oder Thermokoagulation zu erweitern. Alle diese Methoden müssen von sachkundiger Hand ausgeführt werden, erfordern große Geschicklichkeit, Vertrautheit mit der endovesicalen Technik und vor allem Geduld. Sie sind auch manchmal nicht ganz ungefährlich, indem z. B. bei der Durchschneidung des Ureterdaches stärkere Blutungen auftreten können; es kann ferner zur Insuffizienz der Uretermündung oder zu deren narbiger Verengerung kommen. Die überaus zahlreichen Methoden und Instrumente, welche für die endovesico-ureterale Steinmobilisierung angegeben wurden und immer noch ersonnen werden, haben ihre speziellen Anwendungsgebiete, je nach dem Sitz und der Größe des Steines. Es bleibt der Erfahrung überlassen, im speziellen Falle die entsprechende Methode zur Anwendung zu bringen. Aber schon der Umstand allein, daß die Zahl der beschriebenen Maßnahmen und Technizismen so überaus groß ist, spricht dafür, daß es noch keine einzige Methode gibt, die für jeden Fall anwendbar wäre und daß sie alle miteinander in vielen Fällen versagen. Es bleibt also auch die Entfernung des Uretersteines vielfach der breiten operativen Freilegung des Harnleiters mit Ureterolithotomie überlassen. Bei starken und häufig sich wiederholenden Koliken, beim völligen Verschluß der Niere und bei schwerer Infektion wird man sich natürlich viel schneller zu radikalem Vorgehen entschließen.

Operative Behandlung der Nierensteine.

Hier handelt es sich entweder um die einfache Entfernung eines Steines aus der Niere bzw. aus seinem Lager in derselben (Nierenbecken, Kelch, Parenchym) oder um die operative Beeinflussung bzw. Eliminierung von Folgezuständen, welche sich in der Niere und deren Hüllen unter dem Einflusse der Steinbildung eingestellt haben.

Für die einfache Entfernung des Steines stehen uns zwei Methoden zur Verfügung, der Zugang durch die Wand des Nierenbeckens und der durch das Nierenparenchym (Pyelotomie bzw. Nephrotomie), zwei Verfahren, welche entweder allein für sich oder miteinander kombiniert zum Ziele führen. Der zweitgenannten Indikation dienen die Nierendrainage (Nephrostomie) und die Nephrektomie, letztere dann, wenn es sich darum handelt, ein durch die Steinbildung gänzlich zerstörtes Organ aus dem Körper zu entfernen.

Die Frage, welche Steine man entfernen soll und welche nicht, ist noch nicht von allen Seiten eindeutig beantwortet worden. Manche gehen radikaler vor und operieren jeden Stein, der eine solche Größe erreicht hat, daß sein Abgang durch den Harnleiter unmöglich erscheint, auch wenn er noch aseptisch ist, in der Annahme, daß die Infektion selten ausbleibt. Sie gehen dabei von der Erwägung aus, daß die Mortalitätsziffer der vernachlässigten und zu spät operierten Fälle — sie wurde mit 16·5% errechnet — eine viel größere sei

gegenüber der etwa 5% betragenden Sterblichkeitsziffer der rechtzeitig vorgenommenen Pyelotomie bzw. Nephrotomie (*J. Israel*). Andere wieder sind konservativer und erblicken in dem Stein, der, ohne besondere Beschwerden, Schmerzen oder Blutungen zu verursachen, auch keine nennenswerte Infektion bewirkt hat, keinen so argen Missetäter, dem man sofort mit dem Messer an den Leib rücken müßte. So gestatten nach *Fedoroff* Parenchymsteine, Steine in den Kelchen und auch manche Nierenbeckensteine, solange sie keine Schmerzen oder Blutungen auslösen und keinen Verschluß des Nierenbeckens verursachen, eine konservative Therapie, weil sie lange in der Niere liegen können, ohne sie zu schädigen und ohne das andere Organ ungünstig zu beeinflussen. Zwischen diesem radikalen Standpunkte *J. Israels* und dem mehr konservativen *Fedoroffs* bewegen sich die Ansichten aller übrigen Autoren hinsichtlich der Indikationsstellung des aseptischen bzw. leicht infizierten und unkomplizierten Nierensteines.

Ganz anders verhält es sich, wenn der Stein schwere, sich oft wiederholende Blutungen verursacht und wenn er starke Schmerzen auslöst, welche seinem Träger das Leben verleiden und ihn in seiner Lebensführung und Erwerbstätigkeit erheblich stören. Ebenso müssen die Fälle mit hochgradiger Infektion und Verschluß des Nierenbeckens anders gewertet werden. Bei dem einseitig vorhandenen Stein muß auch der Zustand der anderen Niere berücksichtigt werden und vor allem die Feststellung, ob eine solche überhaupt vorhanden ist. Die Fälle von beiderseitiger Steinbildung verlangen eine eigene Besprechung.

Die Pyelolithotomie müssen wir nach unseren bisherigen Erfahrungen als die Operation der Wahl für die Entfernung von Steinen aus dem Nierenbecken bezeichnen. Zu dieser Erfahrung hat man sich erst im Laufe der letzten Jahrzehnte durchgerungen, nachdem man erkannt hat, daß die Konkurrenzoperation, die Nephrotomie, nicht so ungefährlich ist, wie es früher dargestellt wurde. Die Pyelolithotomie nimmt ihren Weg durch die Nierenbeckenwand, kommt also so gut wie niemals mit größeren Gefäßen in Konflikt. Sie zeigt eine ausgezeichnete Heilungstendenz und zeitigt sehr gute Erfolge, namentlich seit wir im stande sind, mit der modernen Röntgentechnik und der Pyelographie den Stein innerhalb der Niere genau zu lokalisieren. So ist man also allmählich von der Nephrotomie zur Pyelotomie übergegangen. Letztere kann an der vorderen oder an der rückwärtigen Nierenbeckenwand ausgeführt werden. *Fedoroff* bevorzugt die anterior, weil man sie auch ausführen kann ohne das ganze Organ vor die Bauchdeckenwunde zu luxieren. Im allgemeinen aber wird von der posterior viel häufiger Gebrauch gemacht, weil dort eine Verletzung größerer Blutgefäße so gut wie ausgeschlossen ist. Die Heilung der Nierenbeckenwunde geht immer gut von statten, auch bei infizierten Steinen. Man braucht das Zurückbleiben von Harnfisteln nicht zu befürchten. Natürlich ist die Pyelotomie nicht in allen Fällen anwendbar. So ist sie nicht zu empfehlen bei größeren Parenchymsteinen, bei multiplen Steinen und bei den weitverzweigten Korallensteinen. Die operative Technik für die Entfernung der letztgenannten Steinform erfordert vor allem, daß es gelingt, den Stein in seiner Gänze zu extrahieren, damit man die sichere Gewähr hat, daß nicht kleinste abgebrochene Teile in einem kleinen Kelch zurückbleiben. Und dazu eignet sich die Pyelotomie gewöhn-

lich nicht! Ebensowenig geeignet ist die Pyelotomie für die Entfernung von Steinen in einem intrarenal gelegenen Nierenbecken, weil die Eröffnung eines solchen Nierenbeckens ohne Parenchymschnitt gewöhnlich nicht gelingt. Auch ein solches intrarenales Nierenbecken können wir nach dem heutigen Stande der Röntgentechnik vor der Operation erkennen. Bei starken Verwachsungen des Nierenbeckens mit den Nierenhüllen und schwartiger Umwandlung, namentlich der Fettkapsel, ist es mitunter schwer, den Weg zum Nierenbecken zu bahnen, in solchen Fällen ist es manchmal besser, an Stelle der Pyelotomie lieber eine Nephrotomie zur Anwendung zu bringen.

Über die Technik der Pyelotomie will ich mich kurz fassen: Das an der gehörig luxierten Niere auf stumpfem Wege freigemachte Nierenbecken wird durch einen Querschnitt oder durch einen Radiärschnitt eröffnet, der Stein mit einer gekrümmten Zange gefaßt und extrahiert; in jedem Falle soll man von dem offenen Nierenbecken aus durch Einführung eines Ureterenkatheters die Durchgängigkeit des Harnleiters bis zur Blase prüfen. Von mancher Seite wird empfohlen, prinzipiell vor jeder Steinoperation einen Ureterkatheter in den Harnleiter einzuführen. Nach der Extraktion des Steines wird die Nierenbeckenwunde mit dünnen Catgutnähten exakt verschlossen. Weitere Maßnahmen, um diese Naht dicht zu gestalten, wie Doppelung mit einem umgeklappten Lappen aus der Capsula fibrosa nach *Payr* oder Aufnähung eines Fettlappens aus der Fettkapsel, erscheinen überflüssig. Bei schwerer Infektion ist eine intrarenale Drainage durch Einführung eines dünnen Gummidrains in das Nierenbecken und Herausleiten aus seiner Wunde empfehlenswert. Viele ziehen in solchen Fällen eine Drainage durch das Parenchym vor, indem sie das Gummidrain am konvexen Nierenrand herausleiten. Zur Entfernung von kleinen Steinen aus den Kelchen ist es manchmal notwendig, einen kleinen Nephrotomieschnitt hinzuzufügen. Harnfisteln nach Pyelotomie kommen gewöhnlich nur dann zu stande, wenn nach der Operation der Harnleiter durch Steinbröckel, durch Blutgerinnsel oder durch eine Knickung verlegt ist. Deswegen ist eine Sondierung des Harnleiters von dem eröffneten Nierenbecken aus Grundbedingung für eine exakte Heilung der Wunde. Besteht bei stark gesenkter Niere die Gefahr der Ureterknickung, so wird man dem operativen Eingriff am Nierenbecken noch die Fixierung der Niere nach einer der gangbaren Nephropexiemethoden hinzufügen, von denen ich die nach *Rehn* bevorzuge. Blutungen im Verlaufe einer Pyelolithotomie kommen eigentlich nur durch abnorm verlaufende Gefäße bzw. deren Durchschneidung zu stande und sind gewöhnlich leicht zu stillen.

Die Nephrotomie war früher die allgemein geübte Methode. Sie verdient die Bezeichnung Nephropyelolithotomie, wenn man den Schnitt durch das Nierenparenchym bis zur Eröffnung des Nierenbeckens vertieft, Nephrocalicolithotomie, wenn man den einen oder den anderen Kelch eröffnet, und totale Nephropyelolithotomie, wenn man nach Art des Sektionsschnittes die ganze Niere in zwei Hälften spaltet. Das Indikationsgebiet der Nephrolithotomie wurde in den letzten Jahren ziemlich eingeschränkt, immerhin aber muß sie in allen den oben angeführten Fällen ausgeführt werden, wo die Pyelotomie nicht anwendbar ist; also bei Parenchym- und Kelchsteinen, bei Steinen in einem intrarenal gelegenen Becken, bei stark ausgebildeter, schwartiger Perinephritis und bei den großen

hirschgeweihartig verzweigten Korallensteinen. Zur Technik sei vor allem bemerkt, daß ein großer Bauchdeckenschnitt notwendig ist, um die zur Vermeidung stärkerer Blutung aus dem Parenchymschnitt stets anzuwendende Kompression des Nierenstieles leicht durchführen zu können. Die Stielkompression wird entweder von einer Assistentenhand oder durch Anlegung einer federnden Klemme ausgeführt. Je nach der Art der Einschnitte ins Parenchym unterscheiden wir Längsschnitte und Querschnitte (*Marwedel*). Der totale Nierenlängsschnitt, wie er zur völligen Spaltung der Niere früher häufig angewendet wurde, ist wegen der schweren Blutungsgefahr sehr in Mißkredit geraten. Man führt ihn nach *Zondeck* etwa 3—4 *mm* hinter der Teilungsebene der Niere aus, um so mit dem Schnitt zwischen das Verteilungsgebiet des vorderen und rückwärtigen Astes der Nierenarterie zu kommen. Heute sind eigentlich nur noch partielle Längsschnitte gangbar. Am häufigsten findet der partielle Längsschnitt im Bereiche der unteren Nierenhälfte Anwendung, mit welchem es leicht gelingt, den unteren, größeren Nierenkelch breit zu eröffnen. Zur Vermeidung schwerer Blutungen während der Operation finden vielfach kleinste Stichincisionen Anwendung. Einige amerikanische Autoren (*Halsted, Kelly, Caulk*) haben empfohlen, das Parenchym mit einem Silberdraht durchzuschneiden, welcher mit zwei langen Nadeln armiert von dem eröffneten Nierenbecken aus durch das Parenchym durchgeführt wird und die dazwischenliegende Parenchymbrücke durchhebelt. *Rovsing* empfiehlt einen kleinen Schnitt in der Mitte des konvexen Nierenrandes, welcher nur die Capsula fibrosa spaltet, von diesem Schnitt aus geht er auf stumpfem Wege mit einer Kornzange ins Nierenbecken ein und erweitert diesen stumpf gebildeten Kanal mit dem Finger. Nicht allzu große Parenchymsteine sind, wenn auch noch so genaue Röntgenbilder vorliegen, manchmal sehr schwer aufzufinden, weil sie sich vielfach auch der palpatorischen Feststellung an der freigelegten Niere entziehen. In solchen Fällen hat sich mir sehr oft das Verfahren bewährt, den Schnitt durch das Parenchym an der Stelle auszuführen, wo sich die größten Verwachsungen der Bindegewebskapsel mit der Fettkapsel zeigen. Vielfach ist man genötigt, bei solchen Steinen das Parenchym an verschiedenen Stellen zu punktieren und dann dort einzuschneiden, wo man mit der Nadel auf den Stein stößt.

Nach ausgeführter Nephrotomie muß die Nierenparenchymwunde exakt durch eine Matratzennaht, welche mit geraden Nadeln ausgeführt wird, verschlossen werden. Zur Ausführung dieser Naht ist die Erhaltung der fibrösen Kapsel unumgänglich notwendig, weil an einer kapselentblößten Stelle die Parenchymnähte durchschneiden würden. Nach guter Adaptierung des Parenchymschnittes durch Matratzennähte, ist auch die Nierenkapsel durch eine Reihe von Knopfnähten exakt zu schließen. Sehr gut bewährt sich zur Blutstillung aus der Nephrotomiewunde die Einlagerung von frei transplantierten Muskel- oder Fettlappen zwischen das Parenchym. Diese Lappen werden aus dem Bereich des Bauchdeckenschnittes entnommen, zwischen die Schnittflächen des Parenchyms eingelegt und mit den durchgreifenden Matratzennähten gefaßt. Bei infizierten Fällen wird es sich empfehlen, durch den Parenchymschnitt ein Gummidrain

ins Nierenbecken einzuführen und die Parenchymwunde bis auf die Drainlücke in der eben beschriebenen Weise zu verschließen. Viele ziehen die Drainage durch den Harnleiter vor, indem sie einen Harnleiterkatheter in die Blase einbringen und diesen aus der Blase nach außen leiten. Da aber die gangbaren Ureterenkatheter ein sehr kleines Lumen haben, so empfiehlt es sich, wenn man schon eine derartige Drainage des Nierenbeckens durch den Harnleiter und die Blase nach außen durchführen will, diese mit einem langen Gummischlauch von etwa 18—20 Charrièrestärke zu etablieren. Dieses Verfahren hat sich mir in einigen Fällen besonders bewährt. Es wird in der Weise ausgeführt, daß man während der Operation oder auch schon vorher auf cystoskopischem Wege einen Ureterenkatheter bis ins Nierenbecken einlegt. Bei der Operation wird die Spitze des eingeführten Ureterkatheters aus der Nieren- oder Nierenbeckenwunde herausgezogen, der obenerwähnte Schlauch an die Spitze angebunden und nun mit dem Ureterenkatheter durch Harnleiter, Blase und Harnröhre durchgezogen. Der Schlauch kann 4—6 Tage liegen bleiben, die Harnentleerung aus der Blase geht klaglos neben dem Schlauch vor sich. Auf diese Weise wird eine überaus wirksame Drainage des Nierenbeckens erzielt. Die Methode eignet sich aber auch in ausgezeichneter Weise für die ausgiebige Dehnung von Harnleiterstrikturen. In einem verzweifelten Falle von schwerer Niereneiterung gelang es mir beim Durchzug des Schlauches, einen etwa linsengroßen Ureterstein herauszubefördern, welcher sich wiederholten Röntgenaufnahmen entzogen hatte und als Ursache für die schwere Erkrankung der Niere angesprochen werden mußte. Durch die so durchgeführte Drainage des Nierenbeckens konnte überraschend schnelle Heilung erzielt werden.

Eine Tamponade mit Gazestreifen der Nephrotomiewunde erscheint nicht angezeigt.

Wie schon oben erwähnt, besteht bei allen Nephrotomieschnitten die Gefahr der Blutung, nicht nur während der Operation, sondern auch geraume Zeit nachher. Die postoperativen Blutungen treten entweder sehr bald nach ausgeführter Operation auf oder erst einige Tage später. Es sind auch schon postoperative Blutungen nach 3 Wochen beschrieben worden. *J. Israel* hatte unter 200 Nephrotomien 23mal schwere Blutungen, d. s. 11·5%, darunter 17 Todesfälle. Die Blutungen während der Operation sind arterielle Blutungen aus den durchschnittenen Gefäßen. Die Spätblutungen kommen am häufigsten durch Infarktbildung zu stande; letztere wieder durch eine fehlerhafte Naht der Nierenparenchymwunde, durch Infektion oder durch eine postoperative Verlegung des Harnleiters durch Steinbröckel oder Gerinnsel.

Die Nephrektomie kommt dann in Frage, wenn eine Niere durch die Steinbildung eine totale Zerstörung aufweist. Ihre Hauptdomäne sind also die Steinpyonephrosen; doch sollte man an die Nephrektomie immer erst dann herangehen, wenn wirklich eine ausgedehnte Zerstörung und eine vollständige Insuffizienz des betreffenden Organes vorliegt. Dies vor allem wegen der Möglichkeit einer späteren Steinbildung in der zurückgelassenen Niere. *Braasch* und *Foulds* mahnen bei kurz bestehender Nephrolithiasis so konservativ wie möglich vorzugehen, weil später die andere Niere miterkranken kann. Eine weitere Indikation für die Nephrektomie sind die schweren Nach-

blutungen nach der Nephrotomie, welche man häufig nicht anders als durch die Entfernung des ganzen Organes beherrschen kann.

Die Nephrostomie, also die ausgiebige Drainage der Niere, kommt in Frage bei doppelseitigen Steinpyonephrosen, bei einer Steinpyonephrose, welche sich in einer Solitärniere entwickelt hat, und endlich vorübergehend bei Steinpyonephrosen, welche die andere Niere so weit toxisch geschädigt haben, daß das betreffende Organ eine nur mangelhafte Funktion aufzuweisen hat. Durch eine ausgiebige Drainage einer solchen Pyonephrose gelingt es manchmal, den Zustrom von Toxinen in das andere Organ auszuschalten, wodurch dieses Gelegenheit hat, sich zu erholen und wieder soweit leistungsfähig zu werden, um als allein funktionierendes Organ im Körper zurückgelassen werden zu können. In solchen Fällen stellt also die Nephrostomie die Voroperation für die zweizeitige Nephrektomie dar. Eine weitere Indikation für die Nephrostomie sind die großen, in derbe Schwarten eingebetteten Pyonephrosen, deren Exstirpation bei sehr heruntergekommenen Patienten einen überaus schweren Eingriff bedeutet, namentlich dann, wenn das Peritoneum in breiter Fläche durch derbe Schwarten an die Pyonephrose angelötet ist. In solchen Fällen hat sich mir einigemal die Zerlegung des Eingriffes in zwei Akte, also die zweizeitige Nephrektomie, bestens bewährt. Durch einen ausgiebigen Nephrostomieschnitt wird zunächst einmal die Pyonephrose entleert und für längere Zeit drainiert. Mit der Entleerung des Eiters unter Spülungen des Eitersackes bilden sich die derben Verwachsungen oft überraschend schnell zurück und man kann dann nach einem Zeitraum von etwa 6 Wochen bis 3 Monaten die eigentliche Nephrektomie unter viel günstigeren Bedingungen vornehmen, sie wird dann zu einem viel leichteren und für den Patienten weniger eingreifenden Operationsakt gestaltet.

Gottstein hat in dem Abschnitte „Nephrolithiasis“ des neuen Handbuches für Urologie (J. Springer, Berlin) neben einer eigenen Sammelstatistik aus den Jahren 1900 bis 1925 auch noch die Zusammenstellungen von *Rafin*, *Tardo* und *Cifuentes* — die beiden letztgenannten haben über das Thema auf dem internationalen Urologenkongreß in Rom 1924 referiert — überblickt und verfügt so über ein Material von über 9000 Steinoperationen, aus welchem interessante Zahlen über die Häufigkeit der ausgeführten Operationen und über deren Mortalität geschöpft werden können. So ergibt sich, daß in der Gesamtzahl der Eingriffe die Nephrolithotomie 40·3%, die Nephrektomie 32·8% und die Pyelolithotomie 26·9% der ausgeführten Operationen umfaßt. Darnach wäre also die Nephrolithotomie die am meisten geübte Operation, während die Pyelolithotomie an Häufigkeit an die letzte Stelle käme; zwischen beiden steht die Nephrektomie. Wenn man aber die Fälle nach Perioden gruppiert, in denen sie beobachtet wurden, so zeigt sich, daß die Zahl der Pyelolithotomien in der Zeit von 1900 bis 1910 von 12·1% auf 37·7% in dem Zeitraum 1920 bis 1925 gestiegen ist. Demgegenüber ist ein Absinken in der Häufigkeit der Ausführung der Nephrolithotomie zu bemerken.

Die Mortalität der Pyelolithotomie macht für die Gesamtzahl der in den 25 Jahren ausgeführten Eingriffe dieser Art 1·9% aus; wobei wieder eine Abnahme der Sterblichkeit für die Pyelolithotomie von 3·1% auf 1·2% zu kon-

statieren ist, wenn man die Fälle vor und nach 1910 zusammenfassend betrachtet. Bei der Gegenüberstellung von aseptischen und infizierten Fällen ergibt die Pyelolithotomie eine Mortalität von 1·8% bei den ersteren und 5·9% bei den letzteren.

Die Pyelolithotomie kommt also immer häufiger zur Ausführung und verdrängt die Nephrolithotomie; ihre Sterblichkeitsziffer bei aseptischem Stein sinkt immer mehr herab und kann sicherlich noch weiter herabgedrückt werden; beträgt sie doch bei manchen Autoren in letzter Zeit 0%.

Die größte Mortalität weist die Nephrolithotomie auf: 9·8%. Die Nephrektomie steht ihr mit 8·5% ziemlich nahe.

Operative Behandlung der Harnleitersteine.

Bei einem durch Röntgenbilder genau festgestellten Harnleiterstein drängt sich vor allem die Frage auf, zu welchem Zeitpunkte wir an dessen operative Entfernung herangehen müssen. Abgesehen von lebenswichtigen Indikationen, wie sie z. B. eine plötzlich auftretende Anurie darstellt, kann man sich im allgemeinen Zeit lassen. Ein längeres Zuwarten mit der Operation ist am Platz, wenn keine Infektion vorliegt, wenn schon einmal ein Stein den betreffenden Harnleiter passiert hat, wenn der Stein im Harnleiter wandert und bald im oberen, bald im unteren Teil des Ureters festgestellt wird, wenn der Harn an dem Steine vorbeifließt und wenn keine allzu großen Schmerzen bestehen. Strikte Indikationen für die Entfernung eines solchen Steines sind die schon erwähnte Anurie infolge vollständigen Verschlusses der Niere durch den Stein, ein nicht funktionierendes Schwesterorgan, eine erhebliche Infektion und schließlich die Beschaffenheit und Größe des Steines, wenn dieser z. B. sehr groß ist oder zackige Fortsätze aufweist.

Der häufigst gewählte und beste Zugangsweg zum Harnleiter ist der extraperitoneale mit Hilfe des großen lumbalen Schnittes, wie ihn *J. Israel* angegeben hat. Auf Grund eigener Erfahrungen an einigen Fällen kann ich es nur wärmstens empfehlen, dieser extraperitonealen Freilegung des Harnleiters die Extraperitonisierung der Blase nach *Voelcker* voranzuschicken. Zu diesem Zwecke wird von einem Medianschnitt über der Symphyse aus die Blase extraperitonisiert, diesem Hautschnitte wird dann der lumbale Schrägschnitt mit Durchschneidung des gleichseitigen Musculus rectus hinzugefügt. Diese Methode eignet sich vor allem für die Entfernung von Uretersteinen im blasennahen Abschnitt des Harnleiters. Durch die Extraperitonisierung bahnt man sich einen ausgezeichneten Zugangsweg zur hinteren und unteren Blasenwand, man kann die vollständig mobilisierte, leere Blase über die Symphyse emporziehen und kommt auf diese Weise überraschend leicht zum untersten Harnleiterabschnitt. Bei Frauen kommt noch der vaginale Zugangsweg in Betracht. Aber auch auf sakralem und transperitonealem Wege sind schon Uretersteine entfernt worden. Für die intramural gelegenen Steine ist auch der transvesicale Weg mit Spaltung des Ureterdaches und ausgiebiger Erweiterung der vesicalen Uretermündung herangezogen worden. Steine, welche im obersten Abschnitt des Harnleiters festgeklemmt sind, kann man vielfach in das Nierenbecken zurückschieben. Man entfernt sie dann durch Pyelotomie.

Zum Schluß wäre noch die Frage zu erörtern, wie man vorzugehen hat, wenn durch die Steineinklemmung im Harnleiter eine starke Dilatation desselben eingetreten ist. Es sind Fälle beschrieben, bei welchen ein solcher Harnleiter die Stärke eines Dünndarmes aufgewiesen hat. Ein derartig dilatierter Ureter pflegt sich, auch wenn der verschließende Stein entfernt und die Passage wieder freigemacht ist, gewöhnlich nicht mehr zu erholen; er bleibt überdehnt und eignet sich aus diesem Grunde nicht für den Abtransport des Harnes aus dem Nierenbecken; er bleibt in seiner Muskeltätigkeit insuffizient. Man wird daher bei Fällen von so krasser Ureterdilatation am besten tun, gleich primär mit der Nephrektomie der zugehörigen Niere und Exstirpation des Harnleiters vorzugehen.

Die Ureterolithotomie hat nach *J. Israel* eine Mortalität von 3·7% aufzuweisen.

Doppelseitige Nephrolithiasis.

Wenn einmal in beiden Nieren Steinbildung konstatiert ist, so kann sich die Indikationsstellung zum operativen Vorgehen mitunter überaus schwierig gestalten. Erfahrungsgemäß neigen auch die Fälle von beiderseitiger Steinbildung ganz besonders zu Rezidiven. Aus diesem Grunde sind verschiedene Autoren der Ansicht, daß man gerade bei der beiderseitigen Nephrolithiasis höchst konservativ vorgehen müsse. So betrachtet *Fedoroff* die beiderseitige Steinbildung „als eine außerordentlich ernste Erkrankung", „besonders aus dem Grunde, weil sie der chirurgischen Intervention allein hartnäckigen Widerstand leistet". Er nimmt an, daß die gleichzeitige Bildung von Konkrementen in beiden Nieren hauptsächlich auf einer hereditären Diathese beruhe, anderseits aber „von gewissen für beide Nieren gleichartigen lokalen Verhältnissen" abhängig sei. Aus diesen Gründen spricht er sich im allgemeinen gegen die Operation aus, ausgenommen natürlich die Fälle, bei denen es durch den Stein zu einem völligen Abschluß der Niere gekommen ist.

Man kann bei der doppelseitigen Nephrolithiasis beide Seiten in einer Sitzung operativ angehen oder das zweizeitige Verfahren wählen; und da taucht nun immer wieder die Frage auf, welche Niere soll man zuerst operieren? Es wurden diesbezüglich verschiedene Vorschläge gemacht. Die einen raten, die schwerer geschädigte zuerst zu operieren; andere wieder, diejenige Niere, welche kleine Steine enthält, weil diese leicht einen Verschluß des Ureters herbeiführen können; manche operieren zuerst die weniger befallene Seite. Der oberste Grundsatz bei der Operation von beiderseitigen Nierensteinen ist, so konservativ als nur möglich vorzugehen. Das schließt aber nicht aus, daß wir in vielen Fällen das eine Organ so weit zerstört finden, daß es einerseits vollständig funktionsunfähig ist und anderseits durch die schwere Eiterung auch das andere Organ gefährdet. In solchen Fällen bin ich gewöhnlich so vorgegangen, daß ich zunächst die bessere Niere operiert habe, um sie gewissermaßen für die in einem späteren Akt vorzunehmende Nephrektomie des anderen Organes funktionstüchtig und voll leistungsfähig zu gestalten.

Bei doppelseitigen aseptischen Steinen und guter Funktion beider Nieren ist die zweizeitige Operation angezeigt, man wird immer zunächst

diejenige Niere zuerst operieren, welche die größeren Beschwerden verursacht. Beiderseitige Steinbildung mit schwerer Infektion und herabgesetzter Funktion soll womöglich nicht Gegenstand eines operativen Eingreifens werden. Eingeklemmte Uretersteine auf beiden Seiten müssen gewöhnlich in zwei Sitzungen hintereinander operiert werden. Haben wir einen Nierenstein auf einer Seite und einen Harnleiterstein auf der anderen Seite vor uns, so wird es sich empfehlen, immer zunächst den Ureterstein anzugehen.

Ich habe hier nur einige Beispiele gewählt, um an ihnen Winke für die Art unseres operativen Vorgehens bei der doppelseitigen Steinbildung zu geben. Es muß aber ausdrücklich hervorgehoben werden, daß die Verhältnisse manchmal viel komplizierter liegen und dann können sowohl Indikationsstellung als auch die Aufstellung des entsprechenden Operationsplanes überaus große Schwierigkeiten bereiten.

Rezidive.

Nach der Zusammenstellung von *Gottstein* wurden nach Steinoperationen im allgemeinen etwa in 10·5% der Fälle Rezidive beobachtet. Nach der Pyelolithotomie sind sie weniger häufig, etwa 8·4%, nach der Nephrolithotomie häufiger, 13·4%. Bei infizierten Steinen treten sie öfters auf als bei aseptischen. Diese Zahlen bringen deutlich zum Ausdruck, daß wir mit der Operation eines Nieren- oder Harnleitersteines noch nicht alles getan haben, um den Patienten gesund zu machen. Wir müssen noch Mittel und Wege finden, um die Rezidive nach ausgeführter operativer Steinentfernung zu verhüten. Dazu gehört vor allem die Prophylaxe mit allen den bei der konservativen Behandlung angeführten Maßnahmen. Also chemische Untersuchung des entfernten Konkrementes, Verordnung einer der chemischen Zusammensetzung entsprechenden Diät und einer etwa 2mal im Jahr durch je 4 Wochen durchzuführenden Trinkkur. Bei der Operation ist streng darauf zu sehen, daß gründlich operiert und nichts von dem Stein zurückgelassen wird. Auch von Zeit zu Zeit durchzuführende Röntgenkontrollen sind am Platz. Hat es sich um einen infizierten Stein gehandelt, der durch Pyelo- oder Nephrotomie entfernt wurde, so muß auch im Verlaufe der Rekonvaleszenz an die Bekämpfung der Infektion durch Harnantiseptica, Nierenbeckenspülungen, Trinkkuren in Wildungen oder Marienbad gedacht werden.

Anuria calculosa.

Diese schwerste Komplikation im Verlaufe des Nierensteinleidens müssen wir am allermeisten fürchten. Sie wird gewöhnlich durch einen Solitärstein herbeigeführt, der am häufigsten den Harnleiter in seinem oberen Abschnitt verlegt. Dabei sei bemerkt, daß auch kleinste Konkremente einen vollständigen Verschluß hervorrufen können. Auch im Nierenbecken liegende Steine können zu einer Anurie Veranlassung geben, aber viel seltener gegenüber den im Harnleiter festgeklemmten Steinen. Es ist klar, daß Konkremente mit Zacken und Fortsätzen ganz besonders geeignet sind, sich im Harnleiter festzuklemmen und diesen vollständig abzuschließen, ebenso können Stenosen des Harnleiters unterstützend beim Zustandekommen des Verschlusses mitwirken.

Eine Anurie kann zu stande kommen:
1. Durch doppelseitigen Steinverschluß,
2. durch einseitige Steineinklemmung.

Im ersten Falle können entweder beide Ureteren oder beide Nierenbecken verlegt sein oder aber die Niere auf der einen und der Harnleiter auf der anderen Seite.

Bei einseitigem Steinverschluß kommt es zur Anurie:
a) Bei einer congenitalen Solitärniere,
b) nach der Nephrektomie des einen Organes,
c) bei Zerstörung und Insuffizienz der zweiten Niere durch Steinbildung oder eine andere Erkrankung,
d) bei Beeinflussung der zweiten Niere durch renorenalen Reflex, die sog. reflektorische Anurie.

Es ist ganz auffallend, wie häufig wir einer Steinanurie bei fehlender zweiter Niere begegnen. So wurden unter 508 Steinanurien 164mal Einzelnieren festgestellt, was also besagt, daß in einem Drittel der Fälle die Steinanurie in der einzig vorhandenen Niere aufgetreten ist.

Die reflektorische Anurie müssen wir definieren als das Versiegen der Harnsekretion in einer bisher voll leistungsfähigen Niere, infolge plötzlicher Sperre des anderen Organes, wie dies bei der reflektorischen Steinanurie durch die Verlegung des einen Harnleiters durch einen Stein zu stande kommt. Von vielen Autoren wird die Möglichkeit des Auftretens einer reflektorischen Anurie geleugnet; aber auf Grund außerordentlich überzeugender Krankenbeobachtungen von *J. Israel* u. a. dürfen wir ihre Existenz nicht in Frage stellen. Wir müssen nur verlangen, daß eine reflektorische Anurie durch eine exakte Untersuchung festgestellt wird, und können meines Erachtens von einer solchen nur dann sprechen, wenn die durch renorenalen Reflex funktionslos gemachte Niere sicher abflußfrei ist und wenn sie vor und nach dem Sistieren der Harnsekretion gute Funktion zeigt. Früher war man geneigt, eine reflektorische Anurie immer dann anzunehmen, wenn auf der nicht verschlossenen Seite das Röntgenbild keinen Stein aufwies. Dies genügt aber noch nicht zur Annahme einer Reflexanurie, da trotz negativen Röntgenbefundes doch ein verschließendes Konkrement vorhanden sein kann. Wenn man bei jedem Falle von vermuteter Reflexanurie durch einwandfreie Untersuchung feststellt, ob die oben angeführten Grundlagen auch wirklich zutreffen, so werden wir immer seltener in die Lage kommen, eine Reflexanurie zu diagnostizieren. Wir müssen also annehmen, daß die reflektorische Anurie ein überaus seltenes Ereignis sei und daß für ihr Zustandekommen eine gewisse Disposition zur Reflexerregbarkeit (*Hammesfahr*) vorliegen müsse. *Kümmell* stellt noch die Forderung auf, eine reflektorische Anurie nur dann als solche zu werten, wenn diese ein völlig gesundes Organ befällt. Nur dann könne man von einer rein reflektorischen Beeinflussung sprechen. Dies ist meines Erachtens nicht unbedingt anzuerkennen, denn wenn eine in ihrer Funktion mäßig geschädigte Niere andauernd Harn absondert und nur in dem Momente des

Verschlusses an der Gegenseite ihre Sekretion einstellt, um sie nach Lösung dieses Verschlusses immer prompt wieder aufzunehmen, so können wir doch mit vollem Recht eine reflektorische Anurie annehmen.

Nach einer überaus lehrreichen und überzeugenden Krankenbeobachtung von *Neuwirth,* welchem es gelang, eine Reflexanurie durch Splanchnicusanästhesie zu lösen, müssen wir annehmen, daß der durch den Nierenstiel in das Organ eintretende Nervus splanchnicus den Reflex vermittelt. Ob die Anurie nun durch einen Gefäßkrampf oder durch eine Sekretionshemmung ausgelöst wird, wage ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls hat uns diese Beobachtung *Neuwirths* auf dem dunklen Gebiete der reflektorischen Anurie einen Schritt weiter gebracht, zugleich aber hat uns der *Neuwirth*sche Fall dazu angeregt, in Fällen von reflektorischer Anurie die Splanchnicusanästhesie als therapeutischen Behelf heranzuziehen, was auch schon wiederholt mit Erfolg geschehen ist.

Über die Therapie der reflektorischen Steinanurie kann ich mich kurz fassen. Von konservativen Maßnahmen kommt zunächst der beiderseitige Ureterenkatheterismus in Frage. Der Ureterkatheter kann ein im Harnleiter steckendes Konkrement lösen oder so lagern, daß der Harnabfluß wieder ungestört vor sich gehen kann, er ist aber auch im stande, auf der reflektorisch verschlossenen Seite die Harnsekretion wieder in Gang zu bringen. Durch den eingeführten Ureterenkatheter wird Glycerin und eine Novocainlösung eingespritzt. Es ist geradezu überraschend, welch günstige Resultate der Ureterenkatheterismus im Dienste der Behandlung der reflektorischen Steinanurie zeitigt. Ich konnte auf Grund einer Literaturübersicht und einer Umfrage feststellen, daß bei 118 Fällen von Steinanurie der Ureterenkatheterismus 99mal gute Resultate erzielte.

Kommen wir mit dem Ureterenkatheterismus nicht zum Ziel, so käme der Versuch einer doppelseitigen Paravertebralanästhesie zur Blockierung der Nervi splanchnici in Betracht. Auch die Röntgenbestrahlung der verschlossenen Niere ist in einigen Fällen mit Erfolg angewandt worden.

Hat die Anurie einmal länger als 48 Stunden angedauert, so ist die strikte Indikation zur Operation gegeben. Diese hat zwar in erster Linie die Wiederherstellung des Abflusses durch Entfernung des verlegenden Steines anzustreben, aber in den meisten Fällen wird es nicht möglich sein, dem Kranken einen so schweren Eingriff zuzumuten, wie es z. B. die Ureterotomie am untersten Harnleiterabschnitt ist. Die Operation der Wahl in solchen Fällen ist die Eröffnung der abgesperrten Niere durch eine Nephrostomie, also die Anlegung einer Nierenfistel. Es wäre nur noch die Frage zu erörtern, auf welcher Seite zunächst die Nephrostomie vorgenommen werden soll. Sind nach dem Ergebnis der Röntgenuntersuchung und des Ureterenkatheterismus beide Nieren verschlossen, so wird man womöglich in einer Sitzung an beiden Organen Nierenfisteln anlegen müssen. Liegt ein einseitiger Verschluß mit Reflexanurie der anderen Seite vor, so ist die verschlossene Niere zu eröffnen. Eine große Schwierigkeit bereiten dann noch diejenigen Fälle, bei welchen die Untersuchungsergebnisse unklare sind, und solchen Fällen begegnen wir nicht selten. Erfahrungsgemäß werden von einer Steinanurie sehr häufig überaus fett-

leibige Männer befallen, bei welchen die starken Bauchdecken und eine starke Füllung der Darmschlingen durch reflektorische Darmlähmung eine gute Röntgenaufnahme geradezu unmöglich machen. Wenn in einem solchen Falle die Anurie schon lange besteht und der operative Eingriff äußerst dringlich ist, so wird man sich mit der Nephrostomie auf einer Seite begnügen und diejenige Seite zur Anlegung der Nierenfistel wählen, welche ein vergrößertes, druckempfindliches Organ oder eine stärkere Bauchdeckenspannung aufweist; und da ist immer noch der Fall möglich, daß man bei der Freilegung auf eine hochgradig erkrankte, verödete oder zerstörte Niere stößt, von der wir annehmen müssen, daß sie schon seit längerer Zeit außer Funktion gesetzt ist. Dann muß natürlich die Nierenfistel auch noch an der Gegenseite angelegt werden. Die Nephrostomie ist aber stets nur eine Operation der Dringlichkeit. Die eigentliche Freimachung der Harnwege durch Entfernung des Verschlußsteines bleibt dann immer noch einem späteren Eingriff vorbehalten, wenn nicht, was allerdings häufig vorkommt, inzwischen der Stein spontan abgegangen ist.

FEB 5 - 1929

Die Person in der Medizin aus dem Gesichtspunkt der Kolloidchemie.

Von Prof. Dr. **F. Kraus,** Berlin.

I.

1. Das kolloidchemische Phänomen empfiehlt sich einer bodenständigen Biologie vor dem biochemischen und physikalisch-chemischen deshalb, weil es den Weg von der chemischen Einheit bis zum Strukturgebilde überblicken und jeden vitalen Vorgang je nach dem Herausgreifen bestimmter Eigenschaftskomplexe als chemischen und physykalischen auffassen läßt. Die Lösung der kolloidchemischen Probleme kann und soll übrigens nicht durch willkürliche Wahl einer speziellen Veränderungsart als primäre Ursache, sondern durch die mathematisch-funktionale Abhängigkeit korrelativer Veränderungen sich ergeben. Der verwickelte Reaktionsmechanismus im heterogenen System drückt sich aus vornehmlich in drei Zustandsänderungen: in der Veränderung des Dispersitätsgrades bzw. der specifischen Oberfläche des Dispersoids, eingeschlossen die specifische Oberflächenenergie, und der Oberflächenspannung der specifischen Oberflächeneinheit. Das allgemeine Kennzeichen der Kolloide ist ihr von vornherein beständig variabler Charakter, sie sind Systeme im instabilen Gleichgewicht und „streben darnach, einen stabilen Gleichgewichtszustand zu erreichen". Dieser stetig sich verändernde Charakter bekundet sich ebenso in fortschreitender Verminderung der Ladung, wie in beständiger Veränderung der chemischen Konstitution: die elektrische und die chemische Seite sind gleich wichtig. Macht man vor allem die Erhaltung des vitalen Systems in Anpassungsnöten zum Mittelpunkt der Betrachtung, kommt alles an auf das Verhältnis der stabilisierenden Faktoren zur Instabilität und deren Aktivatoren. Beide finden wir aber in den Veränderungen des Biosystems stets nebeneinander. Die Stabilitätskoeffizienten sind: die chemische Natur des Dispersionsmittels und des dispersen Anteils, der Dispersitätsgrad, die innere Reibung, die elektrische Teilchenladung. Alle Wirkungen physikalischer oder chemischer Agenzien sind zu beurteilen aus der Summe der Modifikationen der Instabilität und der Stabilitätskoeffizienten.

Indem für alle protoplasmatischen Geschehnisse dieselben Gesetzmäßigkeiten angenommen werden, wie für Bildung, Erhaltung, Eigenschaften, Umwandlungsbedingen der kolloidalen Lösungen, werden organische in anorganische

Zustände verwandelt, und der Untersucher ist, gemäß dem Relativitätsprinzip, von sich selbst als Bezugskörper weitgehend befreit, das organische und das soziale Problem können in derselben Sprache behandelt werden.

2. Die mit der Variation zunächst äußerer Umstände eintretenden Änderungen des physiologischen Verhaltens nennt man Reaktion. Was letztere hervorruft („auslöst"), wird als Reiz bezeichnet. Alle auf die Haut und die Sinnesorgane treffenden Außenweltreize werden in Erregung und Erregungsleitung umgesetzt. An die Spitze der ganzen folgenden Darstellung möchte ich deshalb das stellen, was, von dem einmal gewonnenen Standpunkte aus, Reizbarkeit und ordnende Lenkung der (Perceptions- und Dynamogenesearbeit in eins zusammenfassenden) Erregung als inneren lebenserhaltenden Faktor kennzeichnet. Wir stoßen dabei immer wieder auf einen Dualismus: auf den statischen und dynamischen Erregungsausgleich zwischen Erfolgsorgan, Analysator im Sinnesapparat, und centralnervösen Repräsentanten (Vollperson).

In dem Bestreben, die quantitativen Beziehungen zwischen (elektrischem) Reiz und Erregung zu erforschen, ist man zu sehr voneinander abweichenden mathematischen Ausdrücken gelangt. *Nernst* nahm auf Grund seiner mit *v. Zeynek* unternommenen Versuche (Messung der zur Schwellenreizung für das Gefühl in den Fingerspitzen nötigen Reizintensität bei Verwendung sinusoidaler Wechselströme von in gewissen Grenzen schwankender Frequenz) an, daß die erregende Wirkung des Stromes auf dessen die Konzentration eines Elektrolyten an der Grenzfläche zweier solchen bzw. an der sie trennenden semipermeablen Membran verändernder Wirkung beruhe. Sobald diese Änderung einen gewissen Wert erreicht, erfolgt der chemisch oder physikalisch-chemisch gedachte Vorgang der Erregung. Der Änderung wirkt nun aber die Diffusion des sich an der Grenzfläche bzw. Membran sammelnden oder von ihr weggehenden salzartigen Elektrolyten entgegen. Die Gesetze der Diffusion entsprechen in der Form, die ihnen *Ad. Fick* u. a. gegeben haben, durchaus dem Verhalten der Wärme in bezug auf eine Hauptfläche zwischen zwei verschieden die Wärme leitenden Medien. Durch eine einfache Rechnung folgt aus ihnen geradezu für Wechselströme die von *Nernst* gefundene Formel

$$\frac{i}{\sqrt{n}} = \text{Konst.}$$

Er nimmt deshalb an, daß das Wesentliche bei der elektrischen Erregung nur die Konzentrationsänderung von Salz in Salzlösung beim Passieren des Stromes durch die Grenzmembran der Zellen oder Fibrillen der erregbaren Gebilde sei. Auf Grund der *Nernst-Riesenfeld*schen Untersuchungen über die Vorgänge an der Grenzfläche zweier Lösungsmittel eines Elektrolyten wurde dann die Theorie erweitert und als gültig ausgesprochen für alle „Momentanreize", also Stromöffnungen und -schließungen, Stromstöße beliebiger Form. *Eucken* jun., welcher die betreffenden Ableitungen ausgeführt hat, kommt zu dem Ergebnis, daß man hier ganz allgemein sagen darf:

$$i \times \sqrt{t} = \text{Konst.}$$

Cremer hat dann darauf hingewiesen, daß die Protoplasmahäute als einfache Trennungsflächen sonst homogener Lösungsmittel angesprochen werden können.

Andere haben (sicher mit Recht) sich dagegen gewehrt, daß *Nernst* nur den Durchgang durch die Grenzfläche an einer Stelle des erregbaren cellulären oder fibrillären Elements rechnerisch in Betracht zieht und hinsichtlich des „Abklingens der Konzentrationsänderung" die einander gegenüberliegenden Wände als praktisch unendlich weit entfernt ansah, obwohl er den möglichen Einfluß von „Parallelmembranen", insbesondere für die verminderte Wirkung langsamer Wechsel, ausdrücklich erwähnt hat. Den Einfluß einer endlichen Entfernung, richtiger gesagt, bedeutenden Nähe der Parallelmembran, in die Rechnung einzuführen, ist von mehreren Seiten unternommen worden; z. B. von *Lapicque* (1908). Dieser hat gegen die *Nernst*sche Theorie in ihrer ursprünglichen Form eingewendet, daß die besonderen ionenlösenden und festhaltenden Eigenschaften der Zellmembranen nicht berücksichtigt seien, welche außer der einfachen „Diffusion der Salze" der Konzentrationsänderung entgegenarbeiten, die ihrerseits wie eine „Polarisation" wirkt. Indem er mit einer solchen rechnet, kommt er zu dem Ergebnis, daß die Vorstellung von *Nernst* zu einer richtigen, seinen Erfahrungen entsprechenden Modifikation geführt wird, wenn man annimmt, daß es nicht auf die Erreichung eines gewissen Konzentrations- bzw. Polarisationswertes an einer Stelle, sondern auf eine bestimmte Differenz dieser Werte an zwei endlich voneinander entfernten Stellen der Grenzschicht oder Zell- oder Faserhülle ankommt. Etwas später hat sich *Lapicque* dahin ausgesprochen, daß es nicht auf die Differenz, sondern auf das Verhältnis der Polarisationswerte hinausläuft. Auf die Untersuchungen von *Keith Lucas* und *Hill* kann hier nicht eingegangen werden.

Weiter kam man, als man den Faktor der Fortleitung in Modellversuchen mit berücksichtigte. *Lapicques* einschlägiges Modell besteht aus einer Reihe von nebeneinander in gleichen Intervallen stehenden senkrechten und gleichweiten Röhren, die an ihren unteren Enden durch Capillaren von gleichen Dimensionen verbunden sind; man gießt in die erste eine gefärbte Flüssigkeit (verdünnte Kaliumbichromatlösung) bis zu einem gewissen Niveau, die von Steigrohr zu Steigrohr durch die Capillaren diffundiert; man kann die Kurve der Höhen in der Reihe von Steigröhren dann zu jedem gegebenen Momente photographieren, ebenso nach Zusatz eines weiteren Quantums in die erste Röhre u. s. w., und erfährt so die an jeder Stelle erreichte, durch die vom elektrischen Reiz gesetzte Konzentrations(= Niveau-)änderung mittelbar bewirkte Konzentration (= Niveau). Zu jedem Rohre kommt ja die Niveauerhöhung von der „Reizstelle" hin, ebenso wie die Konzentrationssteigerung durch den Strom, und es besteht ihr gegenüber die Tendenz zur Niveauerniedrigung, wie sie die Diffusion nach *Nernst* für den Konzentrationsausgleich bewirkt. Die Kurven geben so „experimentell" ein Bild des Vorgangs, zu dessen rechnerischer Darstellung nach *Lapicque* zur Zeit aber unüberwindliche Schwierigkeiten bestehen. Nimmt man mit *Lapicque* an, daß die Erregung erfolgt bei Erreichung einer gewissen Konzentration in einer gewissen Entfernung vom Orte der Einwirkung auf die Membran im Innern der Zelle, und mißt die Zeiten, die nowendig sind zur Erreichung einer gewissen Höhe in derselben Steigröhre nach Einfüllung in die erste zu verschiedenen Niveaus, so erhält man die von *Lapicque* gefundene Beziehung bestimmter Zahlenwerte für rechtwinkelige Stromstöße. Um aber ein

reizbares Objekt physiologisch zu charakterisieren, ist nach *Lapicque* ein chronologisches Element notwendig, das er „la vitesse de l'irritabilité" nennt. *Lapicque* schlägt vor, erstens diejenige Stromstärke zu bestimmen, die bei Dauerschließung eine Minimalzuckung hervorbringt; sie soll Fundamentalschwelle oder „Rheobase" heißen; zweitens soll die Dauer desjenigen eben wirksamen rechteckigen Stromstoßes angegeben werden, dessen Intensität (Potential, Dichte u. s. w.) gerade gleich der doppelten Rheobase ist; diese Zeitdauer soll „Chronaxie" heißen.

Gildemeister ging (indirekte Muskelreizung) von der Bewegung einer mit Reibung behafteten Masse unter dem Einfluß zweier Kräfte, einer konstanten und einer mit der Intensität des Anstoßes veränderlichen, aus. Er hat an einem Modell gearbeitet, welches aus einer um eine horizontale Achse drehbaren Magnetnadel besteht, die innerhalb eines senkrechten Rahmens mit Drahtspule sich bewegen kann; an dem einen Ende hat sie ein beschwerendes Gewicht, welches sie senkrecht und parallel zu den Windungen zu stellen sucht, am anderen Ende hat sie einen leichten Klöppel, der gegen eine Glocke schlagen kann, ein Anschlag hält sie in Schrägstellung mit dem Klöppel in gewisser Stellung über der Glocke. Ein durch die Spule gesandter Strom wird streben, sie senkrecht zu stellen, in welcher Stellung sie gerade der Glocke aufliegt. An diesem Apparat hat *Gildemeister* die Gleichungen für die verschiedenen Modalitäten des Stromdurchganges abgeleitet und auch sein Verhalten experimentell geprüft, indem er mit aus Stanniolpapier geschnittenen Kurven, die auf eine Kymographenwalze geklebt waren, und Kontaktpinseln die für das reizbare Präparat in Betracht kommenden Stromesformen als „Reize" auf sein Modell applizierte. Rechnung und Versuch zeigten in übereinstimmender Weise, daß bei Schließung eines konstanten Stromes entweder gar nichts oder Bewegung, aber keine Berührung der Glocke (gleich Erregung), oder schwache oder starke „Erregung" stattfindet. Man kann auch die Unwirksamkeit des „Einschleichens" zeigen (allmähliche Abstufung mit Rheostat). Ebenso die Bedeutung der Steilheit des Anstiegs. Je stärker der Strom, einer um so kürzeren Pause bedarf es zu demselben Erregungseffekt. *Gildemeister* hat das Modell auch so verändert, daß statt elektrischer Strömung der Impuls eines Wasserstrahles wirkte. Aus seinen Modellversuchen und den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen am Präparat folgert *Gildemeister,* daß sich die quantitativen allgemeinen Gesetzmäßigkeiten der elektrischen Erregung in wenigen anschaulichen Sätzen wiedergeben lassen, allerdings nur für einzelne, nicht summierte Reize in der Nähe der Schwelle, anderseits aber mit Gültigkeit für direkte und indirekte Reizung aller erregbaren und contractilen Gebilde in der Tierreihe, auch für entartete Muskeln.

Seine Sätze lauten folgendermaßen:

1. Von zwei Stromstößen mit gleicher Q (als Fläche in der Kurve) ist derjenige wirksamer, dessen Schwerpunkt der Fläche dem Anfange horizontal näherliegt. Die horizontale Entfernung nennt *Gildemeister* „Kardinalzeit". Ist sie bei zwei Stromstößen größer, so ist derjenige wirksamer, dessen Q größer ist.

2. Auch alle elektrischen Reize von längerer Dauer sind physiologisch als Stromstöße aufzufassen, d. h. sie hören nach einer gewissen Zeit auf zu wirken.

Die Dauer ihrer Wirksamkeit, die „Nutzzeit", ist desto kürzer, je mehr Elektrizität in den ersten Augenblicken des Stromstoßes in Bewegung gesetzt wird: auch die Nutzzeit ändert sich in demselben Sinne wie die Kardinalzeit. Bei der Konstruktion des Schwerpunktes zur Ermittlung des letzteren handelt es sich natürlich nur um die Fläche über der Nutzzeit.

Gildemeister gibt aber selbst Grenzen der Anwendbarkeit dieser Regeln zu.

3. *Kraus* und seine Mitarbeiter waren von vornherein der Meinung, daß, unter steter Berücksichtigung des oben eingenommenen Standpunktes, zunächst erst die Vorarbeit für mathematisch ausdrückbare Regeln durch rein experimentelle Untersuchungen der „gereizten" kolloiden Substrate geleistet und von vornherein Erregung und Erregungsleitung zusammengefaßt werden müssen.

Man muß zum Verständnis der Hydratation der plasmatischen Membran, des Wassereffektes bzw. der Trennung von Elektrolyt und Wasser, der Herstellung von Elektrolytungleichgewichten unter Vermittlung des Wassers bei der Organleistung den Endnerven und die Zelle zu einem vegetativen System zusammenjochen und überhaupt die Bausteine des Tierkörpers einmal nicht bloß vom morphologischen, sondern vom physikalischen Standpunkt aus betrachten, wobei ohneweiters den vektoriellen (krystallisierenden) Elementen (Lipoiden), um welche die Eiweißkörper gewissermaßen nur einen Rahmen bilden, der Vorrang einzuräumen ist. Das Grenzflächensystem des Protoplasten stellt sich dann dar als ein Gebilde zweier flüssiger Phasen mit Oberflächenspannung gegeneinander (kritisches Flüssigkeitsgemisch), als ein Dispersoid, mit Wasser als Dispersionsmittel. Das Flüssigkeitsgemisch besteht aus einer verdünnten, den „aktiven" Elektrolyt K, Ca enthaltenden Phase und einer darin ungelösten, konzentrierteren, gleichfalls elektrolythaltigen Phase: die geladenen Teilchen (Eiweiß, Phosphatide, Sterine) als Komplexe, verschieden nach den Verhältnissen dieser Bestandteile und der Ladung. Die „Membranen" sind bloß dichtere Häufungen dieser Teilchen. Die protoplasmatischen Grenzflächen (Membranen) sind verschieden in den verschiedenen Organen und verschieden im Einzelorgan, z. B. im quergestreiften Muskel, verschieden in der „receptiven" Substanz und im contractilen Gewebe. Speziell die Membranen des nervösen Gewebes bilden eine Schranke gegen die Diätflüssigkeit, am unabhängigsten ist das Gehirn vom Blut. Dadurch ist die besondere Eignung für eine innergewebliche vegetative Strömung (für eine Erregungsleitung) gegeben. Bei der Diffusion von „inaktive" Ionen und Molen, wie die des Chlornatriums, enthaltender Flüssigkeit treten an der Kolloidmembran (bestimmte Konzentrationen vorausgesetzt) Lenkungen durch überwiegend elektrische Zwischenkräfte auf. Die Absorption der aktiven Elektrolyte (K, Ca) hat eine elektrische Potentialdifferenz zu stande gebracht. Unter dem Einfluß des elektrischen Feldes begibt sich dann die frei bewegliche Phase (die Teilchen) zu einem der Pole (Kataphorese). Wenn diese (als Membran) unbeweglich ist, erfolgt in der Gegenrichtung eine Verschiebung von Wasser als Phase (Elektroendosmose). Die regelrechte Organfunktion bewirkt also: Mineralelektrolyt-, Teilchen- und Wasserbewegung. Im reticuloendothelialen System haben wir

Depots von Lipoiden; transportiert werden Eiweiß und Lipoide vor allem in den Leukocyten. In den einschlägigen speziellen Bedingungen steckt ein Prinzip der normalen Arbeit der Organe und der Allergie, der Entzündungsbereitschaft. Aber Kataphorese und Elektroendosmose sind im Organismus, besonders unter spontanen pathologischen Verhältnissen, auch doppeltgesetzlich. Aus diesen Gesichtspunkten ist dann z. B. die Nephrose ein Gegenstück des Diabetes insipidus. Ein anderes solches Gegenstück ist das Fieber (parenchymatöse Degeneration der Gewebselemente, Retention von Wasser und NaCl, kritische Polyurie und Kochsalzausscheidung). Fieber hebt übrigens tatsächlich das Syndrom Diabetes insipidus auf. Der Diabetes insipidus selbst entspricht gleichfalls einer Änderung der erwähnten Wasserverschiebung. Aber wie nun dieses?

Die Lipoide bewirken für sich, relativ unabhängig, abgeschränkt von der Diätflüssigkeit, eine Abweichung des Verhältnisses K : Ca, u. zw. Lecithin zu gunsten des Ca, Cholesterin umgekehrt. Im gröbsten können wir die Funktionseinheiten, sofern ihre protoplasmatischen Grenzflächen vor allem Lipoide bzw. nervöse Elemente enthalten, physikalisch ansehen als Öltropfen, die sich, beeinflußt durch die selbst gelenkten „aktiven" Kationen K und Ca, auf Wasser als Phase ausbreiten. Indem die Kationen K und Ca die Hydratation der Membranen (der Kolloidelektrolyte) überhaupt antagonistisch regeln, wird, wie schon erwähnt, Ca in der Protoplasmadynamik die Wasseraufnahme verlangsamend und wassertreibend („systolisch"), K hinwiederum Wasser zuführend („diastolisch"). Diese durch jene Elektrolyte bewirkten Änderungen der Struktur des Kolloidsystems stellen aber, unter Vermittlung von in Tätigkeit gesetzten Oberflächenkräften, als solche funktionelle Äußerungen der Biosysteme dar. Die Anregung zu diesem Funktionieren geht zuletzt von den Kolloidmembranen des Protoplasten aus, sei es als Bestandteil der Erfolgsorgane, sei es besonders als Element in deren Nerven, bis zu den höchsten Centren herausgeschoben. Dies entspricht *Kleinenbergs* bekanntem Schema der primitiven Neuromuskelzelle, welche auch den sensiblen und motorischen Anteil des Nerven zusammenschließt. Begrifflich läßt sich trennen von einer automatisch-trophisch regulierten Vorbereitung des Funktionierens im Nerv und Erfolgsorgan die Dynamogenese selbst vom Gewebe nach außen, beides in Beziehung besonders zur Zeit.

In chemischen Analysen finden wir im Nerven erst beim Erregtwerden eine Konzentrierung von Kationen (K und Ca) gegen die Synapse Nerv—Muskel hin. Im (quergestreiften) Muskel ist schon während der Ruhe eine reichliche mikroskopische Konzentration von K in der Zone jeder an die hellen Linien angrenzenden schmalen Streifen; bei der Erregung verteilt sich das K dann anders. Also ein gegensätzliches Verhalten der innergeweblichen vegetativen Strömung im Nerven einer-, im Muskel anderseits: der Nerv gewinnt darnach (Oberflächen-) Spannung bei der Erregung, der Muskel entladet Spannungen (nach außen).

Bei der erwähnten Vorbereitung des Funktionierens im Nerven kommt es nun nach *Watermann* auf ein bestimmtes Verhältnis an zwischen Polarisation und elektrischem Widerstand in dem vegetativ durchströmten (*Ringer*-Lösung) normalen Organ. Man muß dabei unterscheiden zwischen

Geschwindigkeit der innergeweblichen Flüssigkeitsströmung und der Wirkungsgeschwindigkeit. Für erstere gilt $w = \frac{V}{f}$ (w = Geschwindigkeit, f = Querschnitt der Stromröhre, dem in der Zeiteinheit durch den Querschnitt hindurchströmenden Volumen). Bei der Erregungsleitung werden die protoplasmatischen Grenzflächen abwechselnd permeabel für alle Kationen (und die Anionen), bald polarisiert durch Absorption bestimmter Ionen. Diese Konzentrationswelle ist der physiologische Reizleitungsfaktor. Es gibt Gewebe mit besonders niedrigem Wert von P : W. Bedingung ist da vor allem ein gewisser Wasserreichtum, eine bestimmte Strombahn (Porenweite). Diese $\frac{P}{W}$-Konstante ist aber im übrigen keine unveränderliche Größe, und sie kann auch erfahrungsgemäß durch Ca und Mg beeinflußt werden (*Watermann*). Eine stabile Emulsion von Öl, Fettsäuren und Wasser, welche den elektrischen Strom leicht leitet, zeigt nach Zusatz von ein wenig Ca einen viel höheren Widerstand für die Wirkungsgeschwindigkeit, während hinzugefügtes Na (HO) wieder eine Abnahme des Widerstandes bewirkt. *Clowes* hat nun, im allgemeinen wohl mit Recht, angenommen, daß z. B. durch Ca-Zusatz eine Phasenumkehrung stattfindet und daß aus einer (mit Rahm vergleichbaren) Wasser-Öl-Emulsion eine (der Butter analoge) Öl-Wasser-Emulsion gebildet wird. Man wird die Beobachtungen und Annahmen von *Clowes* als grundlegend für die eben vorgetragene Auffassung der, wie gesagt in gewissem Betracht eine Schranke gegen die Diätflüssigkeit (das Blut) bildenden innergeweblichen vegetativen Strömung als K-, Ca-Bewegung, sowie als Beziehung zwischen dem antagonistischen Lecithin und Cholesterin (entsprechend den „Coefficients lipocytiques" der Franzosen) gelten lassen.

Theoretisch stehen heute zwei bestimmte Metastrukturen im Vordergrund: die (bewegliche) Micelle und die (unbewegliche) „Wand". Micelle ist der ganze Komplex, den das kolloid-disperse Teilchen eines Hydrosols mit den dazugehörigen neutralisierenden Ionen bildet. Im dispersen System mit nicht dissoziierten Teilchen haben alle eine elektrische Ladung von gleichem Vorzeichen, deren Ursprung in der Elektrisierung durch Kontakt zu suchen ist. Da die Systeme zunächst elektrisch neutral sind, ist anzunehmen, daß in unmittelbarer Nähe eines jeden Teilchens in der Intermicellarflüssigkeit eine Schar von Ionen vorhanden ist, die alle eine gleiche Ladung von entgegengesetztem Vorzeichen besitzen (*Perrin, Duclaux, Cassuto*). Intermicellarflüssigkeit ist das, was man erhält, wenn die kolloidale Lösung durch eine Kollodiummembran filtriert wird. An die Stelle des klassischen osmotischen Drucks, d. h. der Intensität, mit welcher die Konzentration echter Lösungen sich auszugleichen trachten, tritt der „micellare Druck" (Gewebsbinnendruck). Die elektrische Ladung des kolloiddispersen Teilchens muß sich je nach Art und Anzahl der im Dispersionsmittel vorhandenen freien Ionen ändern und ist daher einer wechselnden Anzahl von Ionen zuzuschreiben, welche derart mit dem Teilchen in Verbindung stehen, daß sie sich (bei der Kataphorese) mit demselben bewegen. Auf der Gesamtheit dieses geladenen Teilchens in „Brown"scher Bewegung sind die Erscheinungen der Diffusion am Gewebe u. s. w. (vegetative Strömung) zurückzuführen. Bis zu einem gewissen Grade unabhängig, erneuert sich jener Ionenkomplex be-

ständig. Ein und derselbe Körper teilt sich jeweils zwischen der Intermicellarflüssigkeit und der Micelle bis zu einem (von der Konzentration jenes Körpers abhängigen) Gleichgewicht. In einem kolloiden System sind also stets mehrere Gruppen von Ionen vorhanden: fest an das Teilchen gebundene, denen die Ladung desselben zuzuschreiben ist, und neutralisierende Ionen (der „aktive" Teil des Sols nach *Duclaux*). Beide bilden eine „Doppelschicht", welche fortwährend zerreißt und beständig sich neubildet. Es findet ein beständiger Ionenaustausch zwischen Micellen und Intermicellarflüssigkeit, sowie unter den Micellen selbst statt. Die neutralisierenden Ionen, die vorübergehend an die Teilchen gebunden werden und ihre Bewegungsfreiheit bewahren, sind an den Micellen in um so größerer Anzahl vorhanden, je größer die Menge der völlig unabhängigen Ionen in der Intermicellarflüssigkeit ist. Die Micelle hat also eine von Augenblick zu Augenblick wechselnde Konstitution und steht in engster Beziehung zum Dispersionsmittel (im Organismus zur Diätflüssigkeit). Im Bioplasten ist der Elektrolyt ein Bestandteil des „vegetativen Systems". Zwischen den kolloiden Lösungen und den („festen") Wänden (Grenzflächen) besteht bezüglich der Kontaktelektrisierung ein weitgehender Parallelismus.

Das Cytoplasma ist ein stabilisiertes, solvatisiertes Emulsoid, analog einem „kritischen", teilweise gelatinierten Flüssigkeitsgemisch. Wir haben nebeneinander eine konzentrierte Kolloidphase mit relativ wenig Wasser und eine verdünnte wässerige Phase mit relativ wenig Kolloid, begleitet von einer Dispersitätsverringerung des ganzen Systems. Bei der Gallertbildung vollzieht sich eine Trennung in zwei zusammenhängende Schichten: es wird Flüssigkeit („Serum") aus der Gelatine „secerniert" (*Grahams* „Synaeresis"). Ihr gegenüber steht die Flüssigkeitsaufnahme bei der Quellung, welche zu kolloider Auflösung (Umkehr der Synaerese) fortschreitet. Die Quellungsgeschwindigkeit ist eine relativ große. Es gibt quellungsfördernde und -hemmende Elektrolyte. Die Quellung spielt eine besonders große Rolle in den biologischen Erscheinungen. Immer, wenn ein vitaler Prozeß abläuft, findet man im Protoplasmasystem Enklaven mit Flüssigkeit (Sol) in *Brown*scher Teilchenbewegung und optisch undifferenzierbare (homogene) Gele. *Botazzi* betrachtet nur letztere, mit Wasser als integrierendem Bestandteil, als eigentliches Protoplasma. Der (bewegte) flüssige Bestandteil ist ab- und aufbauend (strukturbildend). Auf keinen Fall ist das Cytoplasma bloß ein Schauplatz gewöhnlicher chemischer und physikalisch-chemischer Prozesse zwischen Eiweiß, Lipoiden, Salzen und Wasser. Nur ein solches Gebilde ist ein Organismus, in welchem korrelative Änderungen des kolloiden Zustandes integrierende Vorbedingungen für das Auftreten aller einschlägigen Erscheinungen sind.

Die Intermicellarflüssigkeit ist, wie gesagt, in ständiger Bewegung. Denken wir uns ein horizontales (etwa 1·5 *km*) langes Rohr mit Wasser gefüllt, die Ausflußöffnung sei klein, das Wasser links von einem Hahn im Anfangsteil der Röhre in einem Druckreservoir und gefärbt. Öffnet man den Hahn im Anfangsteil der Röhre plötzlich (bzw. macht die Öffnung weiter), pflanzt sich eine Druckwelle mit Schallgeschwindigkeit fort, in etwa einer Sekunde ist der Überdruck bis zum Röhrenende fortgeschritten, so daß dort schon nach dieser

Zeit Wassertropfen auftreten. Stunden, Tage hingegen kann es dauern, bis das gefärbte Wasser nach Verdrängung des ungefärbten ankommt (abhängig von der Weite des Rohres und der Öffnung am Ende. Es besteht hier also, wie *E. Lecher* es ausdrückt, der maßgebende Unterschied der Geschwindigkeit des Strömens und der Wirkungsgeschwindigkeit. Wird ein, bis dahin offener, zweiter Hahn am Ende der horizontalen Röhre plötzlich geschlossen, ergibt sich der „hydraulische Widder". Letzterer („Stoßkraft" des Wassers) veranschaulicht, daß das Wasser Trägheit besitzt, also die Eigenschaft hat, Bewegung beizubehalten, auch wenn sich Hindernisse in den Weg stellen. Flüssigkeit in Bewegung besitzt (nach *Lord Kelvin*) auch Elastizität: Einen Wasserstrahl von genügender Geschwindigkeit kann man mit dem Hammer bearbeiten und mit einem Säbel nicht durchschlagen. Elastizität und Trägheit sind aber die wesentlichen Eigenschaften des Vermögens der Wellen fortpflanzung.

Die vegetative Strömung ist das Substrat der Vitalreihen (*Avenarius*), jenes immer wiederkehrenden Grundprozesses, welcher darin besteht, daß eine Störung erfolgt ist im dynamischen Gleichgewicht (eines Teilsystems), woran sich weitere Änderungen schließen, die letzteres in sein altes oder in ein anderes Gleichgewicht überführen oder überhaupt untergehen lassen. Der Differenzierungsgrad der Vitalreihen ist bestimmt durch das Vermögen, nebenhergehende diffuse Reaktionen zu dämpfen (Polarität im Sinne von *Kraus*).

4. Die chemische Grundlage bilden die natürlichen Antigene des tierischen Protoplasmas. Dies sind komplexe Stoffe. Es fungieren nämlich nicht ausschließlich Eiweißkörper als Antigene (vgl. u.). Von der immunisierenden Wirkung der letzteren, welche auf deren Kolloidnatur beruht, sehen wir hier zunächts ab und berücksichtigen nur die (allenfalls specifische) Bindung. Diese Bindung hat gerade mit den Eigentümlichkeiten des Eiweiß„moleküls" direkt nichts zu tun. Durch Injektion einer Substanz, welche in den Geweben vieler Tiere vorkommt, kann man z. B. bei Kaninchen die Bildung von Hämolysinen gegen Schafblut bewirken (*K. Landsteiner*). Behandlung mit Alkohol zerlegt das komplexe Antigen. Der in Alkohol unlösliche, die Proteine enthaltende Anteil ist unwirksam, das alkoholische Extrakt besitzt kein Immunisierungsvermögen, wohl aber das der Ausgangssubstanz eigentümliche Bindungsvermögen. *Landsteiner* nennt solche Antigene „Haptene". Man kann nun die getrennten Stücke auch wieder zusammensetzen. Es handelt sich um eine lockere Verbindung von Eiweiß mit einer besonderen Klasse von Lipoiden. Und zwar sind es wasserlösliche Cerebrosid- und Phosphatidfraktionen (genauer [vgl. u.] ist der Gegenstand von *Howell* untersucht worden). Auch in Bakterien sind dergleichen komplexe Antigene nachgewiesen. Betrachtet man die Bausteine des Tierkörpers einmal nicht vom morphologischen, sondern vom physikalischen Standpunkte aus, wird ohneweiters den vektoriellen (krystallisierenden) Elementen (Lipoiden), um welche die Eiweißkörper nur einen Rahmen bilden, der Vorrang einzuräumen sein. Das Grenzflächensystem des Protoplasten stellt sich dann als ein Gebilde zweier flüssiger Phasen dar mit Oberflächenspannung gegeneinander, als ein Dispersoid mit Wasser als Dispersionsmittel und speziell als kritisches Flüssigkeitsgemisch, bestehend aus einer verdünnten und einer darin ungelösten konzentrierten Phase. Letztere entspricht den geladenen Teilchen (Eiweiß, Phos-

phatide, Sterine als Komplexe, verschieden nach den Verhältnissen dieser Bestandteile und der Ladung). Die „Membranen“ sind bloß dichtere Häufungen dieser Teilchen. Der Organismus ist ein Verwandler der *Brown*schen Molekular-(Teilchen-) Bewegung als der Primärenergie, an der Diffusion, Osmose u. s. w. hängen.

Ich habe nun zunächst die Ionentheorie der Nerven-, Muskel- und Drüsenerregung durch eine Reiche von Einzeluntersuchungen und eine zu grunde gelegte Hypothese im Sinne einer Lehre von der Reizbarkeit um- und ausgebaut. Ich lasse nicht, wie es *P. Lasareff* allgemein formuliert hat, die Entstehung der (minimalen) Reizung, sondern die den Reizanstoß begleitende Reizförderung als Ganzes verknüpft sein mit Auftreten und Vorhandensein erregungssteigernder und erregungshemmender Mineralelektrolyte, speziell in solcher Weise, daß die Beziehung $\frac{C^1}{C} = A$ erfüllt wird. Die Bindungen gewisser Metalle (K, Ca) in den kolloiden Komplexen sind nichtionogen und ionogen. Bei der nichtionogenen Bindung hat keine Elektronenwanderung stattgefunden. Im Biokolloid vollzieht sich unter Einfluß des äußeren Agens der teilweise Übergang der nichtionogenen Bindung in bewegliche ionogene Gruppen und bahnt den natürlichen Erregungsvorgang (inklusive Restitution). Das Verhältnis der ionogenen Radikale C_1, möglichst klein genommen, zum Komplex C sehe ich als Maß der Reizbarkeit an. A ist eine empirische Konstante. Für contractile Gewebe kann dieses Gesetz unter der Annahme, daß die ihre Rolle bei der Contraction spielende Oberflächenspannung eine lineare Funktion der Ionenkonzentration ist, theoretisch abgeleitet werden. Was *Nernst* für elektrische Reizungen gefunden hat, ist dann ein spezieller Fall. Ich nehme wie *Schwarz* und *Höber* an, daß (Mineral-) Elektrolyte eine Änderung (Verminderung) des Dispersitätsgrades der Protoplasmakolloide (Eiweißkörper, Lipoide in besimmter Zusammensetzung) bewirken. Die Fällung entspricht von einem gewissen Schwellenwert an direkt der Erregung, endlich der Lähmung. Es handelt sich nicht bloß um die Salzkonzentration. Die Erholung hingegen ist gekennzeichnet durch erhöhte Dispersität der Kolloide an den protoplasmatischen Grenzflächen.

Diesem Verhalten liegt ganz allgemein die Rolle einer Dissoziation der Materie in den vitalen Prozessen zu grunde, ungeachtet früher vermeinter absoluter Stabilität der Molekül- und Atomgebäude: ich meine oscillierende Gleichgewichtszustände von Dematerialisation und Wiedermaterialisation auf verschiedenen Stufen der Komplexmoleküle.

5. Es gibt nämlich nach neueren Anschauungen Verbindungen höherer Ordnung. Zeichnen sich diese durch Beständigkeit in wässeriger Lösung aus, nennt man sie Komplexverbindungen. Bei der Vereinigung von Verbindungen erster Ordnung (die binären Wasserstoffverbindungen, die Halogenide, Oxyde u. s. w.) zu solchen höherer Ordnung spielen Valenzkräfte, welche der älteren Valenzlehre unbekannt geblieben sind, die Hauptrolle. Die allgemeine Bildungsgleichung ist etwa folgende: $AB + CD = \overset{B}{\underset{C}{AD}}$. Diese Verbindungen bilden zwei scharf getrennte Gruppen: die Anlagerungs- und die Einlagerungsverbindungen. Erstere (*P. Pfeiffer* führt als Paradigma die Ammoniakverbindungen

an, z. B. $PtCl_4$, $2\,NH_3$) sind in verdünnter wässeriger Lösung sehr wenig elektrolytisch dissoziiert, so daß in obiger Verbindung sämtliche Cl-Atome direkt am Platinatom hängen müssen. Wäre etwa eine Bindung Pt—NH_3Cl vorhanden, müßte eine weitgehende Dissoziation in wässeriger Lösung eintreten. In Wirklichkeit versagen auch sonst alle Reaktionen auf ionogene Chloratome. Am Platinatom des Platintetrachlorids, am N-Atom des Ammoniaks u. s. w. müssen noch freie Aktivitätsbeträge (Nebenvalenzkräfte) vorhanden sein, welche die Fähigkeit haben, sich gegenseitig abzusättigen. Genügen dieselben zur stabilen Vereinigung der Einzelmoleküle, übernehmen sie grundsätzlich die Rolle der Aktivitätsbeträge der gewöhnlichen Valenzkräfte, bzw. sie vermitteln die Vereinigung zu einem Molekülkomplex, ermöglichen die gegenseitige Bindung selbständig existenzfähiger Moleküle. Neben den Anlagerungsverbindungen gibt es Einlagerungsverbindungen. Läßt man z. B. nach *P. Pfeiffer* auf Trinitroaminkobalt, welches selbst vom Kobaltnitrit ausgeht, das 3 Moleküle Ammoniak oder 1 Molekül Ammoniak und 1 Molekül Äthylendiamin aufgenommen hat: $(O_2N)_3Co$, $3\,NH_3$; $(O_2N_3)_3CO$, NH_3, weiter Ammoniak einwirken, erhält man eine Verbindung $Co(NO_2)_3$, $4\,NH_3$. Die Aufnahme des vierten Ammoniakmoleküls bewirkt nun aber eine tiefgehende Veränderung in der Funktion einer der 3 Nitritgruppen. In der Triaminverbindung hatten sich nämlich sämtliche Nitritgruppen in nichtionogener (undissoziierbarer) Bindung befunden. Das Tetraminsalz enthält hingegen eine ionogene Nitritgruppe, die in ihren Eigenschaften den Nitritresten der Alkalinitrite entspricht. Es muß also ein Bindungswechsel einer Nitritgruppe eingetreten sein. *Pfeiffer* zeigt aber auch, daß die Einlagerung von Ammoniak sich hier nicht beschränkt auf das Abdrängen eines einzigen Säurerestes vom „Central"atom, sondern Schritt für Schritt läßt sich durch Ammoniak ein Säurerest nach dem anderen in den ionogenen Zustand versetzen.

Unter den organischen Molekülverbindungen interessieren uns am meisten die anorganisch-organischen, d. h. solche, die außer einer organischen eine anorganische Komponente enthalten. *Menschutkin* beschreibt Magnesiumsalzverbindungen von Estern, welche auf 1 Magnesiumsalzmolekül im Maximum 6 Estermoleküle aufzunehmen vermögen, den Hexahydraten $[\overset{6}{Mg}(\ldots OH_2)_6]X_2$ entsprechend, als Einlagerungsverbindungen:

$$\left[\overset{6}{Mg}\left(\ldots O=C<\begin{matrix}R\\OR'\end{matrix}\right)_6\right]X_2.$$

Kadmiumchloridverbindungen geben die Lecithine, sie enthalten auf 1 Molekül Lecithin 1 Molekül Kadmiumchlorid. Die $CdCl_2$-Verbindung des Lecithins aus Menschenhirn hat die Zusammensetzung $C_{14}H_{88}NPO_9$, $CdCl_2$.

Die Neutralsalzverbindungen der Aminosäuren und Polypeptide werden zu den Molekülverbindungen gerechnet. Sie erscheinen dann als Metallammoniaksalze: $XnMe(\ldots NH_2 \cdot R \cdot COOH)m$ oder als Metallsalzverbindungen der Säuren,

$$\begin{matrix}&&OH\\&&|\end{matrix}$$

Ketone, Aldehyde: $XnMe(\ldots O=C \cdot R \cdot NH_2)m$ oder als Amphisalze, die sich von den Aminosäuren durch Absättigung der basischen wie der saueren Gruppen ableiten, z. B.: $XH_3N—R—COOMe$. Als einfachste einheitliche An-

nahme gilt nach *Pfeiffer* die, daß das Metallatom der Metallsalzkomponente koordinativ an den Karbonylsauerstoff der organischen Komponente gebunden ist. Das letzte Wort über die Konstitution der Aminosäuren ist nicht gesprochen. Die Neutralsalzverbindungen existieren auch in wässeriger Lösung (Blutserum), im Gleichgewicht mit ihren Komponenten und Komplexionen. In allen Fällen, in denen feste Verbindungen zwischen Salz- und Aminosäure existieren, werden starke Löslichkeitserhöhungen eintreten. Bei gewissen Aminosäuren (z. B. Leucin) kommen aber auch erhebliche Aussalzungen vor. Die Eiweißkörper stehen nach *Pfeiffer* in ihrem gesamten Verhalten den Aminosäuren nahe. Hinsichtlich der vieldiskutierten Frage, ob Neutralsalze und Eiweißkörper echte chemische Verbindungen miteinander geben oder ob es sich bei den isolierten Produkten lediglich um kolloidale Oberflächenadsorptionen handelt, ist schon durch *A. Kossel* nach der Alkoholfällung dahin entschieden worden, daß chemische Verbindungen existieren. Ebenso spricht sich *Duclaux* aus. Schließlich sind entscheidend die *Pfeiffer*schen Modellversuche. In den Pflanzensäften, in der Blutflüssigkeit und in sonstigen biologischen Flüssigkeiten spielen diese Eiweißsalzverbindungen eine wichtige Rolle.

Nach *M. Bergmanns* Untersuchungen nennen wir Stoffe, wie natürliche Proteine, gewisse Kohlenhydrate hochmolekular, weil es nicht gelingt, sie durch die gewöhnlichen Lösungsmittel in kleine Bruchstücke von den Dimensionen gewöhnlicher Moleküle zu zerlegen, die sich auflösen können. Wo wir dennoch Lösung erreichen, ist sie kolloidal. Dadurch entstand die Meinung, als lägen solchen Stoffen völlig stabile Moleküle von außerordentlich großem Umfang zu grunde. Aber dieser hochmolekulare Zustand, z. B. der Proteine, ist von anderer Art als der Aufbau etwa eines umfangreichen Triglycerids. Die synthetisch bereiteten Polypeptide von *E. Fischer* und *Abderhalden* aus 18—19 Aminosäuren sind keine Abbilder der natürlichen Proteine. Bei Gelatine z. B. genügt jedoch schon die Verbindung mit Phenolen, um molekulardisperse Aufteilung zu erzwingen und den hochmolekularen Zustand aufzuheben. Die Aufteilung ist reversibel, man kann aus der Phenollösung die speziell von *Bergmann* synthetisch dargestellten krystallisierten hochmolekularen Präparate (Polypeptide) unverändert zurückgewinnen. Auch die Anwesenheit von Acetylen bewirkt die Fähigkeit, molekular zu dispergieren. Letztere schwindet sofort wieder, wenn die Acetyle mit Säuren oder Ammoniak abgespalten werden. Ähnlich liegen nach *M. Bergmann* die Verhältnisse bei hochmolekularen Kohlenhydraten.

Während *Bergmann* schon heute optimistisch die Bemühungen betrachtet, welche die Struktur der höheren Kohlenhydrate auf dieselben allgemeinen Grundlagen zurückführen wollen, die sich bei anderen einfacheren Stoffen bewähren, scheint ihm dieser hoffnungsvolle Zustand bei den natürlichen Proteinen noch weit entfernt. Wohl hat man das bei manchen Eiweißstoffen vorhandene Interferenzvermögen für Röntgenstrahlen im Sinne engbegrenzter Strukturelemente gedeutet. Wohl hat man nach dem üblichen Verfahren der Molekulargewichtsbestimmung Andeutungen niedriger Molekulargewichte festgestellt und sich bemüht, so gut dies bei solchen Stoffen gehen will, nachzuweisen, daß es sich dabei nicht um tiefere Zersetzungserscheinungen handelt. Aber solche Bestimmungen können bei

Objekten von so zweifelhafter Individualität, wie es die Proteine zumeist sind, nur mit der größten Reserve verwertet werden. Es hat darum bis heute nicht an durchaus beachtenswerten Meinungen gefehlt, welche sich im Sinne der alten Polypeptidtheorie und im Sinne umfangreicher Moleküle ausgesprochen haben. Von den verschiedenen Bedenken, die man gegen die Existenz kleiner, molekülartiger Strukturteile in den Proteinen geltend gemacht hat, ist eines von besonderem Interesse. Die Skeptiker sind der Meinung, daß das gleichzeitige Vorkommen zahlreicher Aminosäuren (gegen 20) in den einzelnen Proteinen nur durch die Annahme sehr großer Moleküle zu erklären und nicht mit der Annahme von kleinen Strukturelementen aus ganz wenigen Aminosäureresten zu vereinigen sei. Um dem zu begegnen, hat man darauf hingewiesen, daß in vielen Proteinen einige wenige Aminosäuren in großer Menge, die anderen nur in kleineren Beträgen vorhanden sind, und hat die Hypothese ausgesprochen, daß die letzteren gewissermaßen nur als Beimengungen zu gelten hätten. *Bergmann* glaubt, daß heute auch diese zweite Erklärung nicht mehr ganz befriedigend ist. Darum muß eine andere Möglichkeit erwähnt werden: Die Krystalle der sog. organischen Molekülverbindungen unterscheiden sich von den Krystallen einfacherer Stoffe nur dadurch, daß in ihnen zwei oder mehrere Arten von Individualgruppen kombiniert sind. Wir hätten nach *Bergmann* in Zukunft der Frage ernsteste Aufmerksamkeit zu schenken, ob die Proteine nicht Molekülverbindungen sehr hoher Ordnung sind, ob ihr eigenartiges Verhalten nicht dadurch zu stande kommt, daß ihre umfänglichen Aggregate aus einer Vielzahl verschiedenartiger Individualgruppen zusammengefügt sind. Diese Zusammenfügung müßte eine verhältnismäßig beständige und dürfte keine regellose im Raume sein, wenn wir uns die biologisch geforderte hohe Spezifität der Proteine erklären wollen.

Damit kommt *Bergmann* zum Schluß mit ganz wenigen Worten zu einer zweiten Folgerung der neueren Experimentalbefunde: Wenn ein Kohlenhydrat wie Inulin nur das bescheidene Individualgruppengewicht von 324 hat, dann liegt die Ursache für seine Nichtflüchtigkeit und sein hochkolloidales Verhalten nicht so sehr im Umfange seiner Individualgruppen als vielmehr in der relativen Festigkeit der aggregierenden Kräfte, welche die Individualgruppen miteinander verknüpfen. Pseudo-hochmolekulare Stoffe unterscheiden sich von leicht dispergierenden Stoffen durch den höheren prozentualen Anteil, den die aggregierenden Kräfte von der gesamten Bindungsenergie in Anspruch nehmen. Zu dem dominierenden Einfluß, welchen Bau und Zusammensetzung der Individualgruppen auf den Chemismus leicht dispergierender Stoffe geltend machten, tritt im Chemismus der pseudo-hochmolekularen Stoffe der Einfluß beständiger aggregierender Kräfte hinzu. Wir haben im Chemismus der pseudo-hochmolekularen Stoffe mit Stoffteilchen zu rechnen, die weit über das Maß der Individualgruppen hinausreichen, und mit Kräften, die nicht nur über die einzelnen Individualgruppen, sondern auch über jene molekülmäßigen Gruppen hinausreichen, welche wir den Verbindungen höherer Ordnung irrigerweise zuschreiben. Darum ist das, was der Chemie der pseudo-hochmolekularen Stoffe gegenwärtig besonders nottut, nach *Bergmann* die Entwicklung einer Struktur- und einer Raumchemie, deren Gegenstand außerhalb des

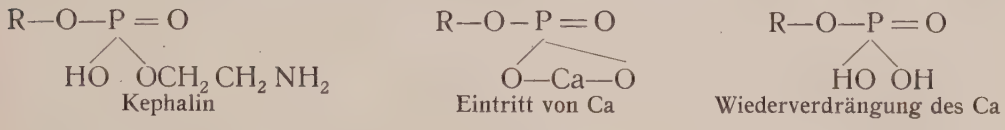
Moleküls, außerhalb der Individualgruppe liegt — eine Strukturchemie, eine Raumchemie der aggregierenden Kräfte und der Aggregate.

Jedenfalls ist der hochmolekulare Zustand nicht eine integrierende Strukturkonstante, welche den Proteinen und ihren Derivaten unter allen Umständen eigentümlich bleibt. Der hochmolekulare Zustand hängt von besonderen physikalischen und chemischen Bedingungen ab. Die Kräfte, welche den hochmolekularen („übermolekularen") Bau z. B. der Proteine beherrschen und die Vereinigung der Elementarkörper besorgen, sind von derselben Art wie die Gitterkräfte molekulardispergierter Stoffe. Wie nun *S. G. Zondek* und ich gefunden, wirkt z. B. Ca durch H-Abspaltung, also anlog einer milden Proteinhydrolyse. Die mit einer Zerteilung in Bruchstücke verbundene chemische Einwirkung beginnt mit einer Neuverteilung der Gitteraffinitäten. Je nach den einwirkenden chemischen Stoffen lassen sich nun aber ganz verschiedene vermeintliche „chemische Elementarkörper" herausholen. Bisher hatte man scharf umgrenzten Grundmolekülen prinzipielle Bedeutung z. B. auch für den Abbau durch Fermente zugeschrieben, indem eine Desaggregierung durch Lösung angeblich schwacher Nebenvalenzen als Einleitung jeden Abbaues und zur Erklärung aller kolloidchemischen Erscheinungen vorausgesetzt wurde. Jetzt wissen wir, daß die z. B. bei der Eiweißhydrolyse auftretenden Polypeptide keineswegs im Protein vorgebildet sein müssen. Sie können aus übermolekularen Gebilden bei der Hydrolyse auch erst sekundär entstehen. Beim (Rück-) Übergang in den hochmolekularen proteinähnlichen Zustand treten dann wiederum Umlagerungen ein von einschneidender Wirkung. Zerlegung des hochmolekularen Proteinzustandes findet nun schon durch den Reiz strahlender Energie statt. *Rother* hat nachgewiesen, daß Lebergewebssuspensionen bereits intra vitam röntgenbestrahlter Meerschweinchen eine Vermehrung des Aminosäurestickstoffgehaltes und der postmortalen Aminosäurestickstoffbildung trotz negativem histologischem Befunde zeigen. Verschiedene Sprengstücke aus demselben „Über"molekül können dann zur weiteren Verkleinerung auch verschiedene, nicht immer gleich zur Verfügung stehende Fermente beanspruchen. Analoge Schwierigkeiten kann die Regeneration machen.

Als formale Grundreaktion des Lebens sehe ich somit die den Reiz anstoß in Störung und Wiederherstellung begleitende Reiz förderung an, die verknüpft ist mit dem Auftreten und dem Altern erregungssteigernder und erregungshemmender (katalysierender) Mineralelektrolyte und den dissoziierenden Atom- und Molekülgebäuden der lebendigen Substanz.

6. Die Tatsache, daß (vgl. u.) z. B. Ca-Ionen, Fibrinogen und ein Lipoid (Kephalin) wesentlich sind für die Gerinnung des Blutes, veranlaßte *Wadsworth*, die chemischen Beziehungen zwischen diesen Substanzen zu untersuchen und das Salzbildungsvermögen in den Vordergrund zu stellen. $CaCl_2$ geht mit Alkoholextrakt aus Rinderherz eine endotherme chemische (Einlagerungs-) Bindung ein unter Freiwerden von Säure. Das erhaltene Produkt enthielt Ca und P im Verhältnis 1 : 1, entsprach in seiner Zusammensetzung der Formel des Kephalins, war unlöslich in Alkohol, Wasser und physiologischer NaCl-Lösung (ähnlich dem Kephalin), löslich in Toluol und warmem Eisessig. Die Substanz besaß keine

koagulierende Wirkung. Erst nach Entfernung des Ca durch den CO_2-Strom oder verdünnte HCl bekam die Substanz wieder die Wirkung des *Bordet*schen Cytocyms. Ausgehend von dem mittels des Acetonverfahrens gereinigten Phosphatid (Kephalin) konnte durch Entfernung des eingeführten Ca mit Säure und nachheriges Wiedereinführen des Ca-Ion ein Ca-Lipoid gewonnen werden, das N-frei war, also das Aminoäthanol verloren hatte. Auch dieses N-freie Produkt wirkte nach Entfernung des Ca mit verdünnter HCl koagulierend, ähnlich wie das Cytocym *Bordets*. Für die Vorgänge werden folgende Formulierungen vorgeschlagen:



Das Freiwerden von HCl läßt sich darstellen:

$$RO_2P\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix} + CaCl_2 = RO_2P\begin{matrix}O\\O\end{matrix}Ca + 2HCl.$$

Es wären also Bedingungen gegeben, daß Säure und Lipoid gleichzeitig auf die gesamten Plasmaeiweißstoffe, nicht bloß das Fibrinogen, wirken. Es entstehen bei schwach saurer Reaktion unlösliche Komplexe von Eiweißlipoid, so daß bei geeigneten Mengenverhältnissen die gegenseitige Fällung von Eiweiß und Lipoid vollständig wird. Nach diesen Erfahrungen läßt sich die Blutgerinnung, diese paradigmatische Teilerscheinung vitaler Prozesse, als katalytischer Prozeß auffassen, wo Ca als Katalysator wirkt, dessen Leistung durch Kontakt beschleunigt wird. Schon *J. M. van Bemmelen* konnte zeigen, daß Gele z. B. aus Kaliumsulfatlösungen nur die Kalium-, nicht zugleich auch die Sulfat-Ionen sorbieren, so daß in der Flüssigkeit Schwefelsäure nachgewiesen werden kann. Ich erinnere hierzu ferner, was über Synaerese und Umkehr der Synaerese bei der Quellung gesagt wurde (vgl. o.).

7. Die früher erwähnten komplexen Antigene der Immunbiologie scheinen mir, wenngleich in wechselnder Weise, im Hinblick auf eigene Versuche und die in meinem Laboratorium ausgeführten Experimente von *Dresel* auch für die (vegetative) Funktion ganz im allgemeinen als Vorbilder bedeutungsvoll. Die innigen Beziehungen der Lipoide, speziell zum Nervensystem bzw. zur Zelle überhaupt, sind ja seit langem bekannt. Als Vertreter der Lipoide im weitesten Sinn kennen wir die Phosphatide (Lecithin und dessen Verwandte) sowie das Cholesterin. Dazu kommen noch wenig bekannte wasserlösliche. Die ersterwähnten beiden Gruppen kommen in den Zellen immer gemeinsam vor, es wird ein annähernd konstantes Verhältnis zwischen beiden aufrechterhalten. Auch besteht zwischen dem hydrophilen Lecithin und dem hydrophoben Cholesterin ein gewisser Antagonismus.

Die in Betracht kommenden Lipoide sind ungleich aufgeteilt, weniger noch in den histioiden Elementen des Erfolgsorgans als außerhalb der Zellen („versorgende" Nerven, centrale Ganglienzellen). Wird durch experi-

mentelle Ausschaltung (Durchschneidung) des Nerven dieser letztere lipoide Anteil entfernt, ist zwar die Wirkung des Mineralelektrolyts im Erfolgsorgan noch möglich, aber sie wird unvollständig, unzweckmäßig gelenkt mit bezug auf die Verteilungsänderung der Kationen beim Funktionieren und für die Hydratation. Die Wirkung der vegetativen Nerven nimmt ihren Weg eben über die Verteilung des Salzelektrolyts.

Der Nerv gilt gewöhnlich als „adäquater" physiologischer „Reiz"faktor. Nach *S. G. Zondek* jedoch wirkt zunächst der vegetative Nerv (Vagus bzw. Parasympathicus und Sympathicus) im Rahmen der funktionellen Einheit *Boekes* wie K-Übergewicht und Ca-Überschuß in der von außen und innen herantretenden Diätflüssigkeit, der Vagus wie K, der Sympathicus wie Ca. Für ein (vegetatives) Erfolgsorgan ist bei Fehlen der Elektrolyte eine reguläre Nervenwirkung gar nicht möglich. Im vegetativen System erscheint als Vertreter des Nerven der unentbehrliche Bestandteil, das (vektoriale) Lipoid, das dem Teilsystem ebensowenig fehlen darf, wie der mineralische Elektrolyt, denn die Grenzflächenpotentiale würden dann fortfallen.

Der Elektrolyt ist auch ein Ganzes in der Person. In betreff seiner Aufteilung liegen eine Reihe von Arbeiten (Organanalysen) vor, doch sind die Resultate häufig sehr widersprechend. Vergleichende Untersuchungen sind bereits früher besonders im Muskelgewebe gemacht worden, doch fehlten z. B. die Beziehungen zwischen Herz-, quergestreifter und glatter Muskulatur.

Benatts experimentelle Untersuchungen haben nun ergeben, daß die glatte Muskulatur den höchsten Kaliumgehalt aufweist. Dann folgen die quergestreifte und Herzmuskulatur. Was den Calciumgehalt anlangt, so steht ebenfalls die glatte Muskulatur an der Spitze.

Durch Organanalysen konnten wesentliche Elektrolytverschiebungen und deutliche Unterschiede im Elektrolytgehalt von lebenden und toten Meerschweinchenorganen nicht nachgewiesen werden. Auch der Tod im anaphylaktischen Chok löste keine wesentlichen Verteilungen von Kalium und Calcium aus.

Untersuchungen am guanidinvergifteten Froschmuskel aber haben gezeigt, daß durch die Zuckungen ein erhöhter Kaliumgehalt in der Nährlösung nachweisbar wird, daß aber in der Muskelsubstanz, wie sie nach *Neuschlosz* und *Trelles* untersucht wurde, ebenfalls ein höherer Gehalt an Kalium nachweisbar ist als im Kontrollmuskel.

Nicht der Nerv, sondern die Lipoide (die Komplexantigene) verteilen noch im elementarsten, auf die funktionelle Einheit gebrachten Biomodell die mineralischen Kationen. Mit Bezug darauf kann man (nach *S. G. Zondek*) von „Gleichwertigkeit" (Umtauschbarkeit) der Ionen-, Gift- u. s. w. Wirkung sprechen.

Dresel bemühte sich, den erwähnten Antagonismus (diese Korrelativität) der Elektrolyte und Lipoide einzufügen in die Kette der Tatsachen, welche die gegensinnigen Funktionen aufklären, die durch Vagus- und Sympathicusreizung ausgelöst werden. *Dresel* ging von einer Lecithin-Cholesterin-*Ringer*-Lösung aus. Das antagonistische Verhalten dieses Gemisches gegenüber K und Ca, H- und OH-Ionen zeigte tatsächlich eine weitgehende Parallelität mit dem antagonistischen Verhalten des vegetativen Systems gegen diese Ionen.

Was den Einfluß der Elektrolyte auf das physikalisch-chemische Verhalten der Lipoide im speziellen betrifft, lagen damals bereits die Untersuchungen von *Neuschlosz* vor. Schon diese bezogen sich besonders auf das gegensinnige Verhalten der Oberflächenspannung. *Dresel* ging von einer Lecithin-Cholesterin-*Ringer*-Lösung aus, die durch langsames Eingießen einer alkoholischen Lecithin-Cholesterin-Lösung in *Ringer*-Lösung unter Schütteln und Luftdurchleitung gewonnen war. Wird ein derartiges Lecithin-Cholesterinsol mit den verschiedenen molaren Konzentrationen von Kalium- und Calciumchlorid versetzt, sieht man insofern den physiologischen Ionenantagonismus auftreten, als durch KCl Erhöhung, durch $CaCl_2$ Erniedrigung der Oberflächenspannung eintritt. Lauge verhält sich wie KCl, Säure wie $CaCl_2$. *Dresel* wies ferner ein Vorwiegen der Adrenalinwirkung auf das Cholesterin und der Cholinwirkung auf das Lecithin nach. Eine optimale Cholinwirkung wird bei K-Überschuß erzielt, während Ca-Vermehrung die Cholinwirkung abschwächt oder umkehrt. Adrenalin erniedrigt die Oberflächenspannung des Gemisches, und diese Wirkung wird durch vorwiegenden Ca-Zusatz sehr verstärkt. Diese Wirkungen der Ionen sowie der vegetativen Gifte auf die Lecithin-Cholesterin-*Ringer*-Lösung entsprechen nicht bloß einem Modellversuch. Dies hat *Dresel* durch Versuche am *Läwen-Trendelenburg*schen Froschapparat nachgewiesen, ebenso auch am *Straub*schen Froschherzen. Lecithinvermehrung ruft einen vagischen, Cholesterin einen sympathischen Zustand der Gewebe hervor.

Um die Beziehungen zwischen Elektrolyt, Nerv und Muskel im allgemeinen zu untersuchen, wählten für den glatten Muskel ich und *S. G. Zondek* als Versuchstier den Blutegel, u. zw. deshalb, weil bei ihm sich verhältnismäßig einfach das Nervensystem entfernen läßt, und wir somit das Verhalten des nervenhaltigen mit dem des nervenlosen vergleichen können. Das Nervensystem liegt bei gewissen Anneliden zeitlebens in der Haut, bei anderen, z. B. dem Blutegel, tritt es in die Leibeshöhle. Es besteht im groben aus einem im Kopflappen über dem Anfangsdarm gelegenen paarigen Cerebralganglion, welches durch zwei Schlundkommissuren mit einem Unterschlundgangliom in Verbindung gesetzt ist. Von diesem zieht nach hinten ein paariger Bauchstrang, gebildet von in den einzelnen Segmenten gelegenen Bauchganglien, welche durch Längs- und Querkommissuren miteinander verbunden sind. Schneidet man aus dem Blutegel einen Querstreifen heraus und öffnet diesen der Länge nach, so zeigt sich an der Innenseite eine weißgraue Haut, welche die beschriebenen nervösen Gebilde enthält und sich von der darüber gelegenen muskulären Schicht abziehen läßt. Auf diese Weise erhält man den entnervten, rein muskulären Anteil des Blutegelschlauches. Unsere Versuche stellten wir am nervenhaltigen und entnervten Präparat an. Die Blutegelstreifen wurden in *Ringer*-Lösung gebracht und zur graphischen Registrierung an zwei mit einem Schreibhebel verbundenen Haken befestigt. Das nervenhaltige Präparat führt ständig peristaltikartige Bewegungen aus. Variiert man die Elektrolytzusammensetzung der *Ringer*-Lösung, so treten folgende Änderungen ein. Vermehrung des Kaliumgehaltes führt zu einer Verstärkung der Bewegungen und zu einem Absteigen der Abszisse. Das gleiche wird auch durch elektrische Reizung (Induktionsschlag) erzielt. Charakteristisch ist jedoch, daß die Änderung der Bewegung sich im

Rahmen der natürlichen physiologischen Bewegung hält. Selbst bei anfangs starker Zunahme der Contractionen nähert sich schon nach kurzer Zeit das Verhalten des Muskels dem ursprünglichen Zustand. Ganz anders verhält sich das entnervte Präparat. Es führt keinerlei spontane Bewegungen aus. Kaliumzusatz bewirkt einen mehr oder weniger stark zunehmenden Contractionszustand, der viel stärkere Grade erreicht, als es beim nervenhaltigen Präparat der Fall ist, und der vor allem auch festgehalten wird und schließlich in eine maximale Dauercontractur übergehen kann. Verstärken kann man den Grad der Contractionszunahme noch dadurch, daß man elektrische Reize (Induktionsschläge) einschaltet. Jeder Reiz ist mit einer Bewegung vom Charakter einer tonischen Einzelzuckung verbunden. Außerdem steigt aber die Kurve selbst plateauartig an als Ausdruck einer durch jede Einzelreizung bewirkten Steigerung des tonischen Contractionszustandes. Die durch den Induktionsschlag hervorgerufene Einzelzuckung ist beim mit Kalium vorbehandelten Präparat viel größer als beim gewöhnlichen. Das unmittelbare Ergebnis der Untersuchungen ist folgendes: Das Nervensystem regularisiert die Bewegungen des Muskels und macht sie periodisch; es verhindert, daß die Reaktionen des Muskels sich ins Extreme steigern. Aus den Versuchen an entnervten Präparaten können wir außerdem noch folgendes entnehmen: Zwischen der Einzelzuckung und dem Grade des Contractionszustandes bestehen enge Beziehungen. Jede Einzelzuckung kann auf die Stärke des tonischen Verkürzungsgrades einwirken, und umgekehrt hat auch letzterer Einfluß auf die Stärke der Einzelzuckung.

Ähnlich wie der Blutegel verhält sich das Froschherz. Hebt man den Herzschlag durch Vergiftung mit Chloralhydrat auf, dann gleicht das Herz in gewisser Beziehung dem nervenlosen Blutegel. Änderung der Elektrolytzusammensetzung, u. zw. Vermehrung des Calciumgehaltes, hat eine rein tonische Verkürzung des Herzmuskels zur Folge. Die Chloralhydratwirkung bezieht sich vermutlich nicht nur auf den nervösen Teil des Herzens, sondern wahrscheinlich auch noch auf die eigentliche fibrilläre Substanz. Übrig bleibt dann bloß die Fähigkeit zur tonischen anhaltenden Verkürzung, also nur mehr die Reaktionsweise eines glatten Muskels.

Es lag uns vor allem daran, zu prüfen, in welchen Beziehungen die Einzelzuckung zu der tonischen Zustandsänderung des Muskels überhaupt steht. Was die Tonusänderung des Muskels betrifft, so wissen wir, daß für sie maßgebend ist die Einwirkung vegetativer Nervenfasern, bestimmter Gifte und verschiedener Elektrolyte. Von letzteren wirkt Kalium tonussteigernd, Calcium tonusvermindernd. Beim Herzen ist der Einfluß der Elektrolyte ein scheinbar entgegengesetzter: Calcium steigert den Tonus, Kalium vermindert ihn. Die Reizung des quergestreiften Muskels, gleichgültig ob es sich um Einzelzuckung oder um tetanische Reizung handelt, läßt den Muskel rasch immer wieder zu seiner ursprünglichen Erschlaffungslänge zurückkehren. Führt man aber dem Muskel von außen Kalium hinzu, so kommt eine langsam zunehmende Verkürzung zu stande, welche bestehen bleibt. Reizt man jetzt den Muskel (direkt oder indirekt) z. B. durch einen Induktionsschlag, so ändert sich mit der Zuckung gleichzeitig auch der tonische Verkürzungsgrad. Er kann sich verstärken, gelegentlich aber auch verringern. Ähnliches hatten für das Acetylcholin auch schon *Riesser* und *Neuschlosz* gefunden.

Es handelt sich um gleichartige Veränderungen, wie wir sie bei den Versuchen am Blutegel kennengelernt haben. Tonischer Verkürzungsgrad und Einzelzuckung stehen zweifellos in gegenseitiger Abhängigkeit. Dies geht auch aus anderen von uns ausgeführten Versuchen hervor, welche gleichzeitig gestatten, auch gewisse Vorgänge bei der Ermüdung und Erholung des Muskels näher zu beleuchten. Reizt man einen quergestreiften Muskel mit Induktionsschlägen so lange, bis relative Ermüdung eintritt und ändert dann die Elektrolytzusammensetzung der Nährlösung, so zeigt sich folgendes: Vermehrung des Kaliumgehaltes bewirkt, daß die Ermüdung durchbrochen wird, d. h. daß die bei der fortgesetzten Reizung mit Induktionsschlägen auftretenden Einzelzuckungen wieder stärker werden; Calciumvermehrung dagegen hat zur Folge, daß aus der relativen eine absolute Ermüdung resultiert. Da die Wirkung der Elektrolyte hier sofort eintritt, die Ermüdungserscheinungen jedoch die Folge einer Reizungsphase von mehreren Minuten sind, so kann es nicht allein ankommen auf allmähliche Erschöpfung der zerfallfähigen Substanz an der Reizstelle oder auf langsame Anhäufung von Dissimilationsprodukten. K und Ca sind im quergestreiften Muskel die Taktgeber für den abwechselnden Zerfallsprozeß und die Wiederherstellung des ursprünglichen Zustandes der Arbeitsfähigkeit, sie sind die Lenker der Reversibilität (vgl. u.).

Wenn man Terminen gebraucht, wie „Vagotonie", meint man bisher ein Zuviel an Vaguswirkung. Nach obigen *Kraus-Zondek*schen Untersuchungen ist für die (vegetativen) Muskeln gerade das Gegenteil richtig. Das nervöse Centrum ist ein Schutz gegen uneingeschränkten Tonusfang des Erfolgsorgans. Dies ist das Hauptergebnis jener Versuche. Mein früherer Mitarbeiter *Ullmann* hat festgestellt, daß Menschen mit krankhafter Anacidität auf eine Dose von 0·55 Cholin im Magen nur Flüssigkeit, keine freie HCl absondern. Bei Hunden, denen die Nervi vagi unter dem Zwerchfell durchschnitten sind, deren nervös-drüsige Funktionseinheit Magen sozusagen amputiert, auf das intramurale Nervensystem zurückgeführt ist, sieht man die Motilität erhalten, die HCl-Sekretion aufgehoben und auf Cholinverabreichung relative Unabhängigkeit der eingetretenen Sekretion von HCl und des Verhaltens der Flüssigkeitsabgabe. Die HCl-„Sekretion" kommt ins richtige Licht erst unter Bezugnahme auf die oben angeführten *Wadsworth*schen Formeln der Zwischenherstellung des Lipoideiweißkomplexes. Die H-(HCl-)Abgabe aus dem System korrespondiert dem eben angenommenen „Schutz" durch das nervöse Centrum.

8. Der menschliche Körper liegt der Größe nach etwa in der Mitte zwischen Stern (Sonne) und Atom (10^{27} Atome sollen einen menschlichen Körper bilden, etwa 10^{28} Körper liefern den Stoff zum Aufbau eines Sterns). Wieweit harmonisiert nun diese Mittelstellung des Organismus mit jenen Extremen in Entwicklung und Verhalten? Wie fügt sich insbesondere das, was wir „Regulation" im Organischen nennen, in die Richtung entsprechender freier Naturvorgänge ein?

Die Richtung, welche Systemveränderungen im Anorganischen z. B. nach dem zweiten Hauptsatz nehmen, reicht hier nicht einfach aus. Es gibt schon, wie *Smoluchowski* gezeigt hat, der üblichen Thermodynamik (scheinbar) widersprechende Molekularphänomene. Nach dieser strebt ein abgeschlossenes System,

z. B. *Brown*scher Teilchenbewegung, einem Gleichgewichtszustand zu, welcher durch die Bedingung des Potentialminimums eindeutig bestimmt wäre; der wirkliche Zustand eines solchen im thermodynamischen Gleichgewicht befindlichen Gebildes schwankt jedoch praktisch um einen mittleren Normalzustand herum. Denken wir uns die Lösung eines dissoziierten einwertigen Elektrolyten, welche im normalen Gleichgewichtszustande im betrachteten Volum eine Anzahl $\frac{\nu}{2}$ positive und $\frac{\nu}{2}$ negative Ionen enthalten würde. Schwankungen der relativen Konzentration der beiden Ionenarten, welche das Auftreten positiver oder negativer Ladungen verursachen müssen, können dann die elektrostatische Wirkung die osmotische übertreffen machen. Es kann auch Arbeit auf Kosten der Wärme niederer Temperatur erhalten werden, es kann Wärme von selbst von niederer zu höherer Temperatur übergehen, und die scheinbar irreversiblen Prozesse sind tatsächlich reversibel. Gerade z. B. bei der *Brown*schen Bewegung entsteht fortwährend Wärme durch Reibung und umgekehrt reibende Bewegung durch Wärme.

Maschinelle Einrichtungen ferner können durch ihre Festigkeit eine normale Funktionsordnung sicherstellen. Gerade dadurch wird aber eine funktionelle Umgruppierung eher ausgeschlossen. Vielmehr muß bei allen Regulationen, den organischen wie den unorganischen, schon die normale Leistung so eingerichtet sein, daß die Bedingungen einer eventuellen Störung darin gleich mitenthalten sind, bzw. daß die normale Stabilität aus sich gegenseitig aufschaukelnden gegensinnigen Störungen erst hervorgeht. Dies wird ermöglicht durch Isolierung und durch das, was wir in der Folge als Kollokation (Koagitation) kennenlernen werden. Eine solche Kollokation wird z. B. bewerkstelligt durch das Zusammenwirken von Elastizität und Trägheit, durch eine Fermentkombination u. s. w. Auf diese Weise kommen Entwicklungsmöglichkeit, stabiles Funktionieren, Anpassung zu stande.

So beruht die Gleichgewichtsbedingung (das Unverändertbleiben) eines Sternes (nach *Eddington*) auf dem Verhältnis von Gewicht und Elastizität, welch letztere wiederum von der Wärme herrührt. Die tragende Kraft hängt nicht bloß von der Temperatur (der Schnelligkeit der auseinanderstiebenden Atome und Moleküle des Stoffes), sondern auch von der Zahl der letzteren (der Dichte) ab. Außer den Atomen gibt es im Innern des Sterns große Mengen von Ätherwellen (Röntgenstrahlen). Dazu kommen endlich noch Scharen von freien Elektronen (allein herumwandernde Ladungen negativer Elektrizität). Das Atom selbst besteht aus einem Kern, der gewöhnlich von einer Hülle von Elektronen umkreist ist. Auf der Erde finden wir seltener unvollständig bekleidete Atome. Ein Atom, das ein Elektron verloren hat, heißt Ion. Bei den hohen Temperaturen des Sterninneren bewirkt besonders das Zusammentreffen von Röntgenstrahlen mit Atomen, daß Elektronen befreit werden (Ionisation). Diese Freiheit dauert jedoch im einzelnen nur kurz, denn das freie Elektron wird alsbald von einem andern beschädigten Atom wieder eingefangen.

Die Ätherwellen (Wärmestrahlen) bestimmen in dem Bestreben, nach außen zu entweichen, wobei sie auf die Materie einen Druck ausüben, auch die richtige Menge des im Stern angesammelten Materials (die Masse) des Sterns. *Eddington* spricht von einer „kritischen“ Masse, d. h. einer solchen, jenseits deren Gefahr für die in der Kugel zusammengehaltene Masse beginnt. Die Gravitationskraft

sammelt also nebelhafte chaotische Massen, die Wärme zerteilt sie in Stücke von passender Größe. Dabei sind es die nach außen vordringenden Ätherwellen, welche gerade den das Bleibende im Stern selbst bedingenden Bestandteil des Sterns bilden. Es gibt auch hier zwei Faktoren, einen, der nach außen drängt, und einen, der aufhält.

Der Unterhalt der Strahlung bzw. die relative Konstanz des inneren Wärmegehaltes, welcher die unter dem Schwereeinfluß stehende Masse vor dem Zusammenstürzen bewahrt, macht für den Stern in seiner langen „Lebens"zeit eine sehr ausgiebige Energie- (Wärme-) Quelle nötig, die nicht von außen stammen kann. Die Astronomen nehmen an, daß der Stern in seinem Innern die Energie verborgen hält, die für den Rest dieses Lebens genügen muß. *Rubner* hat den Satz geprägt, daß auch die Organismen sich so verhalten. Im Stern handelt es sich hauptsächlich um intraatomare Energie, die für den Bau der Elektronen und Protonen aufgewandt worden war (Vernichtung von Elementen). Ihre letzten Bestandteile sind kleine positive und negative Ladungen, die man als Mittelpunkte entgegengesetzter Spannungszustände im Äther dargestellt hat. Beim Zusammenfließen müssen sich diese gegenseitig aufheben, und es bleibt nichts als eine Erregung im Äther übrig, die, als elektromagnetische Welle sich ausbreitend, die freigewordene Energie fortträgt. Damit ist ein Masseverlust gegeben.

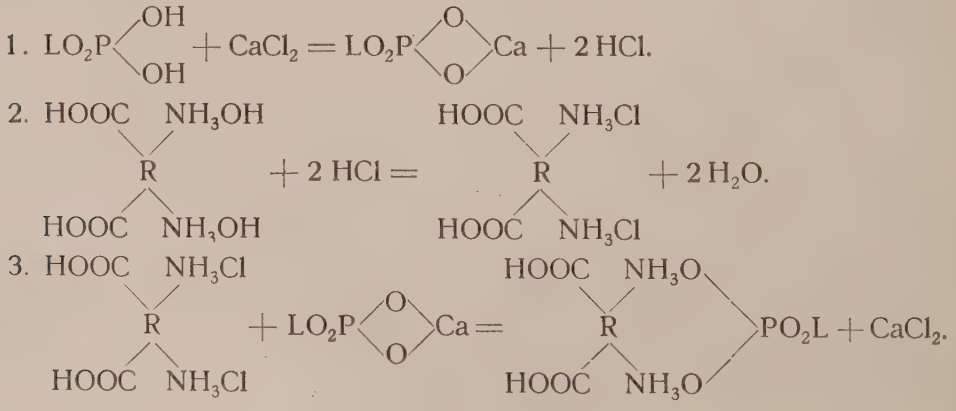
Der Protoplast ist ein Leiter zweiter Klasse. Die Zersplitterung der Moleküle führt hier zu den geladenen Atomen (Ionen). Die Dematerialisation macht hier Halt in der Lösung. Die Kathoden- und Radiumstrahlen treiben die Dispersion bis zu den Elektronen.

Das Protoplasma ist aber ebenfalls im ständigen Zerfall und Wiederaufbau vom Molekül (Komplexmolekül als chemischer Einheit bis zur histioiden Strukturen) begriffen. In der Strukturbildung sind Chemismus und Physik korrelative Faktoren. Jedenfalls besitzen auch die sog. Solida im Protoplasten chemisch-physikalische Reaktionsfähigkeit. Die innere Beschaffenheit organischer kolloider Systeme als Gemischen kolloidaler Lösungen, welche die Oberflächenentfaltung (Körnergröße) bewirkt, ist geknüpft an die Beziehungen zwischen chemischer (Absorptions-), Oberflächen- und elektrischer Energie. Man hält sich bisher zu einseitig an die Stabilisierung der Sole, an die Adsorption von um die Oberfläche des Dispersums kämpfenden Stoffen aus dem Milieu (Diätflüssigkeit). Das Bevorzugen von Tierkohlemodellen hat diese Forschungsrichtung zu sehr begünstigt. Die Diätflüssigkeit ist aber kein Muster des Ganzen. Sie hält sich, vergleichbar dem Meerwasser, in welchem die Organismen schwimmen, durchschnittlich gleichmäßiger in ihrem Material, und darin liegt allerdings auch ein wichtiger regulierender Faktor.

Zweckmäßiger geht man davon aus, daß von allem Anfang an die organischen dispersen Systeme hydratisierte (solvatisierte) Materie bestimmten Verteilungsgrades darstellen, mit verschiedenen reversiblen Veränderungsmöglichkeiten der Hydrophilie. Aber die Korngröße entbindet unmittelbar Affinitätskräfte: *Werners* Theorie der Nebenvalenzen wird mit diesen sich in Einklang bringen lassen. Die Hydratisierungsarbeit bringt Wärme und elektrische Potentialdifferenzen in großem Maßstab hervor. Darin steckt die Lösung der Katalysator- (Enzym-) Probleme.

Das Protoplasma hat eine ganz spezielle Struktur, vergleichbar etwa der von Krystallen (Fe_2O_3 zu Hämatit.) Reine Eiweißlösungen, Blutplasma, Erythrocyten, Hefezellen, vielleicht alle integrierenden protoplasmatischen Gebilde erscheinen ursprünglich unter dem Ultramikroskop optisch leer, sie sind homogene, undifferenzierte Gele. Allerdings finden sich „Enklaven" mit nachweislicher *Brown*scher Teilchenbewegung. Maceriert man nach den Methoden der *Abderhalden*schen Schule Trockenhefe mit Wasser, kommt es zunächst zu starker Quellung. Fast gleichzeitig beginnt ein Doppeltes: erstlich, durch Vorwärmen begünstigt, eine Zerstäubung der protoplasmatischen Substanz in gelblicher Flüssigkeit mit starkem Tyndall-Phänomen, das Zerstäubte befindet sich in *Brown*scher Bewegung. Zweitens, gleichzeitig, Regeneration von Hefezellen in großer Zahl, welche Sproßkolonien bilden und (in Bierwürze) sich vermehren. Dabei ist, was gerade in diesem Zusammenhange wichtig ist, zu berücksichtigen, daß die *Brown*sche Bewegung auf innere Energien der Flüssigkeit, unabhängig von äußeren Umständen, zurückzuführen ist, und daß deren Geschwindigkeit sich vergrößert, wenn die Teilchengröße vermindert wird. Die Arbeiten *Dessauers* zeigen, daß die Einwirkung der Röntgenstrahlen ähnliche Effekte hat. Auch die Isolierung eines Fermentkolloides aus der Zelle entspricht wirklich einem Regenerationsvorgang. Das isolierte Teilstück ist aus dem chemisch-physikalischen Gleichgewicht der symbiotischen Beziehungen zwischen den Lebenseinheiten aus der Aktionssphäre des Ganzen befreit. Bezeichnend ist die Beeinflußbarkeit durch Elektrolyte. Charakteristisch aber erscheint das immer wiederholte Nebeneinander von Lyse und organischem Aufbau.

9. Auf welche Weise kommen denn nun Katalysen, d. h. Auslösungen und Beschleunigungen von normalerweise „gehemmten" Reaktionen ganz allgemein zu stande? Entscheidend beeinflußt wird der Ablauf katalytischer Reaktionen durch die „Zwischengebilde". Als Beispiel für diesen hier immer wieder in Betracht kommenden Begriff führe ich nochmals das von *Wadsworth-Maltauer* für die Blutgerinnung Angenommene an. Der Terminus will bloß das durch specifische Aktivitätskräfte bewirkte endotherme Zusammentreten von Molekülen, und so, über den engeren Begriff stöchiometrischer Verbindungen hinaus, alle Anlagerungen der Reaktionspartner im Katalysator bezeichnen, bei denen die Reaktionsfähigkeit des angelagerten Stoffes Veränderung erleidet.


1. LO2P(OH)(OH) + CaCl2 = LO2P(O)(O)Ca + 2 HCl.
2. HOOC NH3OH R HOOC NH3OH + 2 HCl = HOOC NH3Cl R HOOC NH3Cl + 2 H2O.
3. HOOC NH3Cl R HOOC NH3Cl + LO2P(O)(O)Ca = HOOC NH3O R HOOC NH3O PO2L + CaCl2.

Allgemeine Betrachtungenn statistischer oder energetischer Natur über den Mechanismus des Reaktionsablaufs heterogener Katalysen hat jüngst *Frankenburger* angestellt. Die Möglichkeiten chemischen Umsatzes, d. h. die erreichbaren Gleichgewichte, sind durch die thermodynamischen Gesetze vorgezeichnet, deren Krönung der *Nernst*sche Wärmesatz darstellt. Hingegen sagt die Thermodynamik nichts darüber aus, ob und wie rasch sich diese Gleichgewichte einstellen und welchem Endzustand unter den theoretisch überhaupt möglichen — z. B. bei Umsetzungen organischer Verbindungen — ein gegebenes Reaktionsgemisch zustrebt. Die Erfahrungstatsache, daß ein im thermodynamischen Sinn instabiles System beliebig lang existenzfähig sein kann, muß darauf zurückgeführt werden, daß gewisse Hemmungen dem in der Richtung eines Abfalls der freien Energie erfolgenden Reaktionsgeschehen entgegenstehen. Da aber Reaktionsgelegenheiten, nämlich gegenseitige Zusammenstöße der Moleküle, gemäß der kinetischen Gastheorie stets im reichsten Maße auftreten, so muß diese Hemmung in den Molekülen selbst zu suchen sein. *Arrhenius* hat als erster darauf hingewiesen, daß mit zunehmender Temperatur die Geschwindigkeit einer gegebenen Reaktion normalerweise nach der gleichen Gesetzmäßigkeit anwächst, nach der gemäß dem *Maxwell*schen Energieverteilungsgesetz in einem polymolekularen System diejenigen Moleküle sich vermehren, welche ein „Übermaß" von Energie über einen bestimmten Schwellenwert hinaus besitzen. Dieser aus dem Temperaturkoeffizienten der betreffenden Reaktionsgeschwindigkeit errechenbare Schwellenwert liegt gewöhnlich weit über dem „mittleren Energiegehalt" der Moleküle bei normalen Temperaturen. Die Proportionalität zwischen dem Anwachsen der Reaktionsgeschwindigkeit und der Vermehrung jener besonders energiereichen Moleküle mit steigender Temperatur wurde von *Arrhenius* so gedeutet, daß eben nur die letzteren reaktionsfähig oder „aktiv", alle energieärmeren Moleküle aber indifferent sind. Da somit jener Energieüberschluß zur Überwindung der in den Einzelmolekülen liegenden Hemmungen dient, wird er als „Aktivierungswärme" bezeichnet. *Frankenburger* führt folgenden mechanischen Vergleich an: eine vibrierende, hoch gelegene Rinne, die mit Steinchen gefüllt ist. Die Thermodynamik sagt nur aus, daß der Fall der Steinchen zum Boden freiwillig erfolgen kann, nichts aber über die Zahl der fallenden Steinchen in der Zeiteinheit (Reaktionsgeschwindigkeit); diese hängt von der Tiefe der Rinne (Hemmungen) und Heftigkeit der Vibration (Temperatur) ab. Der Energiehub über die Rinnenkante hinweg entspricht der Aktivierungswärme. Somit lassen sich die Geschwindigkeiten zahlreicher chemischer Reaktionen aus den „Stoßzahlen" der kinetischen Gastheorie und der Energieverteilung unter den Einzelmolekülen in befriedigender Übereinstimmung mit der Erfahrung ableiten. Unklar ist nur noch — besonders bei der Deutung der Geschwindigkeit monomolekularer Gasreaktionen — der Mechanismus, nach dem die genügend rasche Nachbildung der durch den Reaktionsablauf ständig verschwindenden „aktiven Moleküle" erfolgt. Wir wollen hier auf die verschiedenartigen Ansätze zur Lösung dieses Problems nicht näher eingehen, sondern mit *Frankenburger* nur erwähnen, daß einerseits „mechanische" Theorien die genügend rasche Wiedereinstellung der *Maxwell*schen

Energieverteilung auf Übertragung von Bewegungs-, unter Umständen auch Schwingungs- und Rotationsenergie zwischen gegenseitig zusammenstoßenden Molekülen zurückführen, anderseits „Strahlungstheorien“ die Nachbildung der reaktionsfähigen Moleküle mit Absorption der Temperaturstrahlung durch das Reaktionsgemisch, also gleichsam durch photochemische Prozesse, erklären.

Endlich vermuten einige Forscher, daß Energieübertragungen mittels noch unbekannter Wechselbeziehungen zwischen Materie und Energie erfolgen; die dahin zielenden Überlegungen wären vielleicht mit Folgerungen aus der *Schrödinger*schen Wellenmechanik in Zusammenhang zu bringen. Die erwähnten Theorien werden für den Ablauf unkatalysierter wie auch im homogenen System erfolgender katalytischer Reaktionen oftmals diskutiert. Sowohl die theoretische Betrachtung als auch die experimentelle Prüfung geben aber der Strahlungstheorie wenig Wahrscheinlichkeit und sprechen mehr zu gunsten eines mechanischen Ablaufs der Aktivierungsvorgänge, wobei vielleicht eine kettenartige „Überpflanzung“ der Aktivierungsenergie von den reagierenden zu den noch unaktivierten Molekülen eine wesentliche Rolle spielen dürfte.

Den Erscheinungen der heterogenen Katalyse hat man bisher ganz allgemein und gewissermaßen als selbstverständlich mechanische Deutungen zu grunde gelegt, da hier eine aus der Annahme der Strahlungstheorie folgende „Fernwirkung“ des Katalysators auf das Reaktionsgemisch durch Aussendung einer specifisch aktivierenden Strahlung nicht leicht mit den Erfahrungstatsachen in Einklang zu bringen ist. Die in neuerer Zeit entwickelten Anschauungen führen die Wirkungsweise der Katalysatoren fast ausschließlich auf eine Begünstigung und Specifizierung der Aktivierungsvorgänge zurück.

Sowohl bei unkatalysierten als auch bei katalysierten Umsetzungen liegen die „aktiven“ Moleküle in der gleichen Form vor, d. h. es ist bei einer bestimmten Reaktion — auch in Gegenwart des Katalysators — in Summa stets die gleiche Aktivierungswärme benötigt.

Der Katalysator ermöglicht nach *Herzfeld* eine Aufteilung des Energiehubs in Einzelbeträge, indem er unter Aufnahme eines ersten Teilbetrages eine endotherme Zwischenverbindung mit den zu aktivierenden Molekülen bildet, aus der unter Aufnahme des zweiten Teilbetrages die aktive Form der letzteren unter Zurücklassung des unveränderten Katalysators entsteht. Aus statistischen Gründen ist die mehrfache Konzentrierung kleiner Energiebeträge ungemein viel häufiger als die einmalige Leistung eines großen Energiehubs, und so läßt sich die katalytische Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit bzw. die Auslösung von sonst unendlich langsam verlaufenden Reaktionen erklären. Andere Autoren allerdings sprechen sich nicht für eine Identität der in Summa zu leistenden Aktivierungswärme mit und ohne Katalysator, vielmehr für eine Herabsetzung dieser Größe durch die Gegenwart des letzteren aus. Diese Ansicht wurzelt in dem Gedanken, daß nicht der zugeführte Energiebetrag, sondern die Bloßlegung bestimmter empfindlicher Stellen in den reagierenden Molekülen für die Schaffung reaktionsfähiger Formen und die Herbeiführung charakteristischer Reaktionen Vorbedingung ist.

Endlich wurde noch zur Deutung der heterogenen Katalyse die geringe Wahrscheinlichkeit eines Abtransportes der Reaktionswärme beim Zusammenstoß reaktionsfähiger Atome bzw. Moleküle im Gasraum (infolge des quantenhaften Charakters der Elementarprozesse) betont, so daß trotz Reaktionsfähigkeit der Stoßpartner gewöhnlich keine chemische Vereinigung erfolgen wird; an der Oberfläche fester Körper ist hingegen eine Ableitung der freiwerdenden Wärme und daher Bildung der Reaktionsprodukte möglich.

Das wesentliche Ergebnis der aus allgemeinen und molekularstatistischen Betrachtungen des Reaktionsgeschehens abgeleiteten Überlegungen ist nach *Frankenburger* der Schluß, daß Reaktionsbeschleunigung und Reaktionslenkung auf Herabsetzung der Aktivierungswärme und dem Zustandekommen intermediärer Gebilde aus Katalysator und Substrat beruhen, wobei diese Gebilde durch die Bloßlegung gewisser reaktionsfähiger Stellen der Moleküle charakterisiert sind. Definiert man die „Zwischengebilde" im obigen Sinn ganz allgemein als durch Affinitätsbeziehungen zwischen Katalysator und Substrat geschaffene Systeme, so verschwindet der oft in recht einseitiger Weise betonte Gegensatz zwischen der Richtung, welche sich für die Bildung stöchiometrisch formulierbarer Verbindungen im engeren Sinn ausspricht, und jener, die das Auftreten einer durch Nebenvalenzen, Restaffinitäten, specifische Adsorptionskräfte u. s. w. verursachten Verzerrung der am Katalysator angelagerten Moleküle als Charakteristicum der Zwischenglieder des Reaktionslaufes hervorhebt. Die Tatsache, daß eben wegen der Forderung eines raschen weiteren Umsatzes (d. h. unter Forderung einer relativ niedrigen Aktivierungswärme) die Zwischenkomplexe relativ instabil sein müssen und die durch verschiedene Kriterien belegte Feststellung, daß sie sich normalerweise nur in vereinzelten kleinen Bezirken der Kontaktoberfläche zu bilden vermögen, erklärt die Schwierigkeit, diese Gebilde als chemisch scharf definierte Substanzen zu isolieren, und läßt auch erkennen, daß zwischen ihnen und der Anlagerung „verzerrter Moleküle" infolge specifischer, durch chemische Kräfte bewirkter Adsorption am Katalysator überhaupt keine scharfe Grenze zu ziehen ist. Auch heute wird noch oft der Unterschied zwischen einer „chemischen" Zwischenverbindungs- und einer „physikalischen" Adsorptionstheorie gemacht. Diese scharfe Entgegenstellung scheint historisch sich damit zu erklären, daß früher zwei tatsächlich gegensätzliche theoretische Richtungen rein physikalische Vorgänge (verdichtende Adsorption nach *Faraday*) einerseits, rein chemische Prozesse (Bildung von größeren Mengen isolierbarer, chemisch leicht zu beschreibender Zwischenverbindungen) anderseits als bestimmende Faktoren der heterogenen Katalyse bezeichnet haben. Inzwischen haben sich aber, erzwungen durch die experimentellen Tatsachen, sowohl die physikalische, als auch die chemische Theorie so modifiziert, daß jene Unterscheidung heute nicht mehr so nötig ist. Wichtig ist das Gemeinsame der verschiedenen Anschauungen: die Annahme einer durch chemische Affinitätskräfte bewirkten Teilnahme des Katalysators am Reaktionsgeschehen und die Auflösung des letzteren in Teilvorgänge, unter denen die an der Kontaktsubstanz sich abspielenden für die Beschleunigung und Lenkung der

Reaktion maßgebend sind. *P. Sabatier* stellt z. B. seine für die Hydrierungsreaktionen grundlegenden katalytischen Arbeiten unter dem Gesichtspunkt einer Bildung stöchiometrischer Verbindungen zwischen Katalysator und Wasserstoff dar. *R. Willstätter* hebt die Analogien zwischen organischen Fermenten und specifisch wirkenden anorganischen Katalysatoren hervor und spricht sich in dem Sinne aus, daß alle enger gefaßten Theorien bisher nicht im stande seien, das unermeßliche Tatsachengebiet der Katalyse zu erfassen: wenn auch Theorien einer Affinitätsbeeinflussung ohne Bildung intermediärer beständiger Verbindungen nach Art der *Böesekens*chen für die Erklärung vieler katalytischer Erscheinungen von Nutzen seien, so schlössen sie doch nicht die Fruchtbarkeit einer Annahme von definierbaren Zwischenverbindungen aus, zumal sich die letztere auf dem Gebiet der Enzymchemie vorzüglich bewährt habe.

Also käme durch das Zusammenwirken chemischer Affinitäten bzw. der atomaren Kraftfelder von Katalysator und Substrat die erhöhte und specifische Reaktionsfähigkeit zu stande, auf die Frage aber, weshalb gerade bestimmte Substanzen bestimmte Reaktionen katalysieren, gibt nur *Abderhalden* einige specifische Antworten (vgl. u.).

Hervorzuheben wäre hier zunächst, daß, wie auch *Frankenburger* betont, über Additivitätseffekte hinausgehende Steigerungen der katalytischen Stoffwirkung durch Zugabe von Zusatzstoffen, sog. „Aktivatoren", zur Grundsubstanz zu erzielen sind. Die hervorragende Wirkung solcher „Mischkatalysatoren" wurde z. B. an den Katalysatoren der Ammoniaksynthese ($Fe + Al_2O_3 + K_2O$), der Ammoniakoxydation (Eisenoxyd + Wismutoxyd), der Methanolsynthese (ZnO + Zusätze) und der Kohlenoxydoxydation (Mn-, Cu-, Co-, Ag-Oxyde) festgestellt und erwiesen, daß sowohl Beschleunigung als auch Lenkung der Reaktionen durch Art und Menge der Zusätze weitgehend modifiziert wird. Auch Gase können durch Zumischung zum Reaktionssystem, sei es auf dem Weg eines teilweisen Umsatzes, sei es auf dem von Adsorptions- oder Lösungsvorgängen, mit dem Katalysator besonders wirksame Kombinationen ergeben. Hierher gehören z. B. die bekannten Untersuchungen über den aktivierenden Einfluß von Sauerstoff auf Pt als Hydrierungskontakt, die Studien über Wirkung einer Vorbehandlung metallischer Kontakte mit H_2 und O_2 auf ihre Aktivität bei der katalytischen Knallgasvereinigung und CO-Oxydation, die Feststellungen über die Begünstigung der H_2S-Oxydation bei Beladung des Katalysators (aktive Kohle) mit NH_3 sowie die Angaben über erhebliche Verschiebungen der Aktivität von Platinkontakten für die Ammoniakzersetzung, je nach ihrer Vorbehandlung mit reduzierenden oder oxydierenden Gasen. Es ist möglich, daß im einzelnen der zitierten Fälle der Einfluß der Gasbeladung teilweise auch auf eine Entgiftung der Kontaktoberfläche von sie „blockierenden" Stoffen zurückgeführt werden kann. Auch scheint die Wirkungsweise mancher Aktivatoren sich darauf zu gründen, daß sie in noch näher zu beschreibender Weise lediglich die katalytische Aktivität des Grundmaterials (z. B. des Eisens beim Ammoniakkontakt) auf ein Optimum steigern und konservieren. Bei einer erheblichen Zahl von Mischkontakten wird aber zweifellos ein Zusammenwirken der Affinitätskräfte ihrer Einzelkomponenten stattfinden. Dies macht sich z. B. in der Weise bemerkbar, daß „aktivierte"

Kontakte den Ablauf andersartiger Reaktionen als ihre reinen Komponenten in Gang setzen: entsprechende Feststellungen wurden am sauerstoffbeladenen Platin für die Naphthalinhydrierung, am Ni-Mo-Kontakt für die NH_3-Synthese, am eisenhaltigen Zinkoxyd für die Bildung von Kohlenwasserstoffen aus CO-H_2-Gemischen gemacht. Die gegenseitige Überlagerung der atomaren Kraftfelder bei diesen Mischkontakten wirkt sich in so specifischer Weise aus, daß *R. Willstätter* im Hinblick darauf den Zusatz prägte: „Gemische können die Natur neuer chemischer Verbindungen haben."

Die katalytische Aktivität eines gegebenen Stoffes läßt sich somit dadurch steigern, daß er unter Bedingungen hergestellt wird, die ihm ein möglichst geringes Maß von „Stabilität" verleihen. So gelingt es z. B. durch Fällungen unter rascher Ausscheidung eines möglichst unvollkommen auskrystallisierenden Niederschlags (Al_2O_3, TiO_2 u. s. w.) sowie durch bei möglichst tiefer Temperatur und damit niedriger „Rekrystallisationsgeschwindigkeit" ausgeführte Zersetzungs- und Reduktionsprozesse (Cu, Ni, Fe u. s. w.), Formen der Kontaktsubstanzen zu erhalten, die den unter gegensätzlichen Bedingungen (langsame Krystallreifung, Tempern, elektrolytische Abscheidung) gewonnenen an katalytischer Aktivität enorm überlegen sind. *F. Haber* hat für verschiedene Fällungsprozesse die Faktoren („Häufungsgeschwindigkeit, Ordnungsgeschwindigkeit") aufgezeigt, welche die Feinstruktur der entstehenden Niederschläge maßgebend beeinflussen. Normalerweise entstehen unter den genannten günstigen Bedingungen sehr disperse Gebilde von großer Oberflächenentwicklung, weshalb jene Effekte oft auf rein quantitative Oberflächenunterschiede der Einzelpräparate zurückgeführt wurden. In letzter Zeit wurde die Ansicht nun auf Grund einer Reihe experimenteller Befunde dahingehend erweitert, daß Oberflächenvermehrung allein die Erscheinungen nicht genügend erklärt, vielmehr die Schaffung kleiner Mengen qualitativ vom Hauptmaterial verschiedener, chemisch und katalytisch „aktiverer" Formen als wichtigster Faktor zu betrachten ist. Entscheidend wird die „Güte" eines Kontaktes durch seine mit der Herstellungsmethode veränderliche Struktur beeinflußt. Diese strukturelle, für die chemische und katalytische Reaktionsfähigkeit bestimmende Eigentümlichkeit wird nun so gedeutet, daß ein geringer, in einem besonderen Zustand der Instabilität befindlicher Bruchteil der Gesamtsubstanz in Form katalytisch besonders wirksamer „aktiver Stellen" (Aktivitätscentren) in der Grenzfläche auftritt.

Besondere Belege für das Vorhandensein der ausgeprägten Oberflächendiskontinuitäten liefert das Studium der „Vergiftungserscheinungen" von Kontakten, vor allem der Nachweis, daß hierfür schon Giftmengen genügen, die selbst in einmolekularer Schicht nur einen kleinen Bruchteil der gesamten Katalysatoroberfläche zu bedecken vermögen. Wegen der besonderen Ungesättigtheit der aktiven Stellen ist ja eine bevorzugte Anlagerung des Giftstoffes an ihnen zu erwarten. Auch andere Vergiftungserscheinungen weisen in dieselbe Richtung, so die Feststellung, daß dosierte Giftzugabe die Adsorption der reagierenden Stoffe nur um einen geringen Bruchteil, ihre katalytische Umsetzung aber fast völlig zu unterdrücken vermag, und daß schrittweiser Giftzusatz schrittweises Erlahmen einer Kontaktsubstanz für

verschiedene an ihr erfolgende Reaktionen verursachen kann; letzteres spricht für das auch aus anderen Gründen wahrscheinliche Vorhandensein wirksamer Stellen verschiedener Aktivität an den Kontaktflächen. Die bisherigen, auf die Methode „dosierter Vergiftung" sich gründenden Messungen lassen den „aktiven" Bruchteil von Katalysatorflächen (z. B. am Eisen-Ammoniak-Kontakt an Cu) auf etwa 0·2—5‰ der Gesamtfläche abschätzen, wobei es sich ergibt, daß der Zusatz gewisser Aktivatoren (z. B. Al_2O_3 beim Fe-Kontakt auf eine Erzielung und Konservierung vieler und hochwirksamer „aktiver Stellen" hinausläuft. Auch die Tatsache, daß das Mengenverhältnis verschiedenartiger Gase, gemessen für Sättigungsadsorption an einem gegebenen Kontakt, sich erheblich mit dessen Vergiftung oder Sinterung verschiebt, kann hier mit angeführt werden. Vor allem aber erweist nach *Frankenburger* das Studium der bei sehr niedrigen Drucken erfolgenden Adsorptionsvorgänge die starke Inhomogenität der Grenzflächen. Die unter diesen Bedingungen anfänglich am Katalysator adsorbierten Anteile werden nämlich unter Freiwerden beträchtlich höherer Wärmemengen als der Hauptanteil angelagert, was eindeutig für die höhere Aktivität der zuerst sich bedeckenden Oberflächenpartien spricht. In Einzelfällen läßt sich ferner konstatieren, daß die ganz zu Anfang des Adsorptionsvorgangs gemessenen „differentiellen" Adsorptionswärmen noch kleiner sind und erst mit zunehmender Adsorption zu jenen hohen Werten ansteigen. Als biologisches Beispiel von Katalysevergiftung werden wir (vgl. u.) die Ermüdung kennenlernen.

Auch die exakte Verfolgung der Kinetik zahlreicher heterogener Katalysen zeigt, daß verschiedene Versuchsergebnisse sich am widerspruchslosesten mit jener Theorie der „aktiven Stellen" darstellen lassen.

Constable folgert aus einer Reihe sehr exakter Untersuchungen über die Dehydrierung verschiedener Alkohole an Kupferkatalysatoren im strömenden System, daß am Katalysator, je nach seiner Entstehungsgeschichte und Vorbehandlung, eine mehr oder minder große Zahl von Stellen mehr oder minder ausgeprägter, die durchschnittliche Wirksamkeit des Grundmaterials weit übertreffender Aktivität vorhanden ist. Hier sollen noch speziellere Vorstellungen über die Natur der beim katalytischen Prozeß entstehenden Zwischengebilde folgen.

Die durch Gegenwart des Katalysators erzielte Beseitigung der dem Reaktionsablauf entgegenstehenden Hemmungen ist bis zu einem gewissen Grad mit der Steigerung der Reaktionsfähigkeit zu vergleichen, welche in Lösungsmitteln befindliche Stoffe erfahren. Es lag somit nahe, diese Analogie zwischen katalytischen und Lösungsvorgängen zu verfolgen und die für die letzteren erkannten Gesetzmäßigkeiten auf die ersteren zu übertragen. Bekanntlich wirken bei den Lösungsvorgängen zwei entgegengerichtete Effekte zusammen, nämlich einerseits endotherme, die zur Aufspaltung der in Lösung gehenden Substanzen in Einzelmoleküle, unter Umständen auch zur Aufteilung der letzteren in neutrale oder ionisierte Dissoziationsprodukte führen, anderseits exotherme, die als Anlagerung des Lösungsmittels an die so entstehenden Lösungsindividuen (Solvatation, Hydratation) zu charakterisieren sind. In diesem Zustand ist nun die Reaktionsfähigkeit der Ausgangsstoffe bedeutend erhöht und

es hängt von der specifischen Affinität des Lösungsmittels zu den Reaktionsprodukten (d. h. von deren Solvatationsenergie) ab, in welchem Maße letztere in der Lösung verbleiben bzw. sich aus ihr ausscheiden. Diese Ähnlichkeit zwischen katalytischen und Lösungsvorgängen, welche auch die anfänglichen Bemerkungen über die Erniedrigung der Aktivierungswärmen auf Kosten festerer Bindung der reaktionsfähigen Zwischengebilde illustriert, hat nun verschiedentlich dazu veranlaßt, katalytische Effekte mit Lösungsvorgängen zu identifizieren und Polarisation sowie Dissoziation der Reaktionspartner als die wesentlichen Zwischengänge auch der heterogenen Katalyse zu betrachten. Betrachtet man hingegen die Auflösung der Reaktionspartner in der Katalysatorensubstanz als eine specifische Adsorption der oben geschilderten Art an den Einzelteilchen der Kontaktsubstanz, also die letzteren gleichsam als „Moleküle" des Lösungsmittels, so läßt sich der Vergleich befriedigend durchführen. Die Instabilität der Zwischengebilde, nämlich der specifisch adsorbierten Reaktionspartner und Reaktionsprodukte sowie die Geschwindigkeit ihrer Adsorption und Desorption steht mit dem beobachteten Ablauf der katalytischen Prozesse im Einklang.

Abschließend kann mit *Frankenburger* folgendes über den jetzigen Stand der wissenschaftlichen Forschung auf dem Gebiet der Katalyse gesagt werden:

Sowohl energetisch-statistische Betrachtungen allgemeiner Natur wie auch exakte reaktionskinetische Studien, sowie allgemeine Betrachtungen chemischer Art führen zu dem Bild, daß die katalytischen Vorgänge normale, aus mehr oder minder zahlreichen Folgeprozessen zusammengesetzte chemische Reaktionen sind, die unter vorübergehender Beteiligung des Katalysators verlaufen. Die für die Katalyse specifische Geschwindigkeitssteigerung beruht darauf, daß alle diese Teilvorgänge unter Benötigung geringerer Aktivierungsenergien als bei der Nichtbeteiligung des Katalysators erfolgen; hierdurch ergibt sich die Forderung einer gewissen Labilität der Zwischenglieder des Reaktionsgeschehens. Letztere sind ganz allgemein als stoffliche Zusammenlagerungen zu bezeichnen, bei denen infolge der specifischen chemischen Affinitätskräfte „empfindliche Stellen" der angelagerten Moleküle bloßgelegt werden. Die Möglichkeit, durch Wahl geeigneter Katalysatoren jeweils verschiedene solcher empfindlicher Stellen bloßzulegen (specifische Valenzen zu lockern), erklärt die in gewissen Fällen eintretende Reaktionslenkung. Über die Verknüpfung jener katalytischen Teilprozesse mit der chemischen Natur der Kontaktsubstanzen läßt sich noch sehr wenig aussagen, zumal da sich nicht nur reine Stoffe, sondern oftmals auch bestimmt zusammengesetzte Stoffgemische als sehr wirksame Katalysatoren erweisen, wobei die auffallenden Abweichungen von der Additivitätsregel auf individuelle Überlagerung der chemischen Affinitätskräfte schließen lassen. Klarer liegen die Vorstellungen über den Einfluß der Oberflächenstruktur eines gegebenen Katalysators auf seine Aktivität. Es liegen zahlreiche Anzeichen dafür vor, daß dieser Einfluß sich nicht in dem rein quantitativen Faktor der Oberflächenausdehnung erschöpft, sondern daß graduelle Affinitätssteigerungen der vorliegenden Kontaktsubstanz infolge feinstruktureller Eigenheiten ihrer Ober-

fläche in einem Spielraum möglich seien, der durch die Affinitäten einer ideal glatten Oberfläche einerseits, der dampfförmigen Katalysatorsubstanz anderseits begrenzt ist. Die zahlenmäßige Verteilung der durch Affinitätssteigerung ausgezeichneten Oberflächenpartien sowie der Grad der vorliegenden Affinitätssteigerung variiert mit den Herstellungsbedingungen des Kontaktes, bestimmt seine Güte, erklärt gewisse Züge der Vergiftungs- und Adsorptionsphänomene und läßt die systematische „Hochzüchtung" von Kontaktsubstanzen als möglich erscheinen. Die für den Verlauf der heterogenen Katalysen maßgebenden Teilreaktionen spielen sich anscheinend an der Grenzflächenschicht ab; reaktionskinetische Studien werden darauf zielen müssen, die Vorgänge in diesen Schichten, losgelöst von den oft überlagernden Diffusions-, Adsorptions- und Desorptionsgeschwindigkeiten, in ähnlicher Weise klarzulegen, wie dies für homogene Gasreaktionen der Fall ist. Nur systematische, unter sorgfältigster Überwachung der Versuchsbedingungen und der chemischen Effekte ausgeführte Untersuchungen relativ einfacher Fälle werden es nach *Frankenburger* erlauben, auf dem Gebiet der Grenzflächenkinetik und dem der labilen Affinitätsäußerungen schrittweise vorwärtszukommen und das Ziel jeder gesicherten Theorie zu erreichen: bestimmte Voraussagungen zu machen.

10. Was das Wesen speziell der Fermentwirkung betrifft, gilt heute noch der Satz, daß nicht ein Ferment die verschiedenartigsten Substrate zu verändern vermag, sondern mehr oder weniger specifische Fermentkomplexe (in zum Teil engsten Rahmen) auf ein bestimmtes Substrat von bestimmter Struktur und Konfiguration eingestellt sind. *E. Fischer* dachte bei der Fermentwirkung an die Bildung eines Zwischenprodukts in Form einer Fermentsubstratverbindung. *Abderhalden* wirft hierzu die Frage auf, welche Atomgruppe des Substrats vom Ferment besetzt wird, welche Atomgruppierung beim Ferment in Betracht kommt, und ob durch den Eintritt des Fermentkomplexes in das Substratmolekül Umlagerungen hervorgerufen bzw. Bedingungen bestimmter Art geschaffen werden, welche bewirken, daß ein bestimmter Vorgang beschleunigt zum Ablauf kommt.

Ausgehend von Polypeptiden verschiedener Zusammensetzung glückte es zunächst, zu zeigen, daß verdünntes Alkali (z. B. n-Natronlauge) manche von ihnen in ihre Bausteine zu zerlegen vermag. Besonders rasch zum Abbau gelangen Glykokoll enthaltende Polypeptide, während z. B. solche, die ausschließlich aus Leucin aufgebaut sind, sich als sehr widerstandsfähig erweisen. Das Wesentliche ist nun, daß es gelingt, durch Besetzung der freien Aminogruppe von Polypeptiden durch bestimmte Komplexe entweder die Aufspaltbarkeit des Polypeptides durch verdünntes Alkali zu hemmen oder gar aufzuheben, oder aber es kommt zu einer mehr oder weniger großen Beschleunigung des Abbaus des Substrates. Die Einführung z. B. der Benzoylgruppe beschleunigt stark die Hydrolyse bei Einwirkung von n-Alkali. Noch viel wirksamer ist die Phenylisocyanatgruppe.

Nach *Abderhalden* zeigen Verbindungen, die gegenüber einer bestimmten Hydroxylionenkonzentration innerhalb gewisser Zeit beständig sind oder aber

eine mit bestimmter Geschwindigkeit verlaufende Hydrolyse aufweisen, unter den gleichen Bedingungen einen stark beschleunigten Abbau, sobald im Molekül eine bestimmte Gruppe mit einem bestimmten Komplex besetzt wird. Denkt man sich eine Fermentgruppe mit einem Polypeptid verankert, dann hat man höchstwahrscheinlich auch einen Komplex vor sich, der so beeinflußt ist, daß nunmehr bei einer p_H, bei der die freie Verbindung innerhalb der Beobachtungszeit keine mit Hilfe der zur Zeit zur Verfügung stehenden Methoden nachweisbaren Veränderungen aufweisen würde, eine Hydrolyse erfolgt. Zum Beispiel geht die Fermentgruppe Erepsin eine Bindung mit der NH_2-Gruppe der Polypeptide ein. Polypeptide, die an und für sich von Erepsin gespalten werden, sind für dieses Ferment unangreifbar, sobald die NH_2-Gruppe besetzt ist. Interessanterweise greift nunmehr Trypsin an, welches zuvor das betreffende freie Polypeptid nicht zu verändern vermochte. Daraus ist zu schließen, daß das letztere Ferment sich mit dem Substrat an einer anderen Stelle verbindet. Prüft man, bei welchem niedrigsten p_H eben noch eine Hydrolyse erfolgt, läßt sich zeigen, daß Hydroxylionenkonzentrationen zur Hydrolyse von Phenylisocyanatderivaten der Polypeptide ausreichen, die jenem p_H schon recht nahekommen, bei der Erepsin und Trypsin wirksam sind. Es ist möglich, in zusammengesetzten Verbindungen Kuppelungsstellen dadurch zu lockern, daß eine Gruppe, die gar keine direkten Beziehungen zu jenen hat, besetzt wird.

11. Die Wirkungsweise der Hämolysine und Bakteriolysine erfährt dadurch eine Erklärung, daß es sich bei ihnen um „Fermente" handelt, deren Wirkung an eine bestimmte kolloidale Zustandsform gebunden ist. Die Komplementfunktion des Plasmas würde nach *Klopstock* durch ihr unterschiedliches Verhalten gegenüber dem Serumkomplement (die Hinfälligkeit der Komplementwirkung des Serums wird erst durch den Gerinnungsprozeß und die hierdurch ausgelöste Veränderung des kolloiden Systems aufgezeigt) dartun, daß die Komplementfunktion nicht an eine labile Substanz geknüpft ist.

Amboceptoren sind nach der geltenden Anschauung normale oder immunisatorisch gebildete Antikörper des Blutserums, welche mit zwei haptophoren Gruppen, der cytophilen und der komplementophilen, ausgestattet sind, und die Wirkung der Komplemente auf das zugehörige Antigen zu vermitteln im stande sind. Nachdem *F. Klopstock* es wahrscheinlich gemacht hat, die Komplementwirkung sei nicht an einen chemisch greifbaren und isolierbaren Körper geknüpft, sondern ein an eine kolloidale Zustandsform gebundenes Ferment, versucht er auch den Begriff des Amboceptors zu klären.

Er unterscheidet eine 1. Gruppe von Amboceptoren, nämlich die lytischen: die Hämolysine und Bakteriolysine. Es sind Fermente, die einen kolloiden Träger mit amphoterer Ladung besitzen und mit einer specifischen Affinität zu dem homologen Antigen ausgestattet sind. Sie bedürfen zu ihrer Aktivierung nicht nur einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration, sondern eines kolloidalen Systems mit einer bestimmten Teilchengröße, Sinn und Stärke der elektrischen

Ladung der Teilchen, Oberflächenspannung, Komplement. Es wurde ja bereits ausgeführt, daß eine Abhängigkeit der Fermentwirkungen von einem kolloiden Zustand anzunehmen ist.

Das Sekret des Pankreas, von dem eine Aktivierung durch Zusammenwirken von Amboceptor und Komplement vermutet wurde, ist an sich unwirksam auf genuine Eiweißkörper; zu seiner Aktivierung bedarf es eines Agens, das im Pankreas fehlt, und dem Pankreassaft erst durch Berührung mit dem Darmsaft zugeführt wird, der Enterokinase.

Nach *Klopstock* handelt es sich bei der Aktivierung der Fermente durch Kofermente oder Kinasen nicht etwa um einen einheitlichen Vorgang. Die Beziehungen sollen vielfache sein können.

Eine 2. Gruppe der Amboceptoren (sie ist nicht etwa von der ersten grundsätzlich verschieden, beide Gruppen gehen ineinander über) wird durch Antikörper gebildet, welche auf Grund chemischer Affinitäten mit ihrem zugehörigen Antigen zur relativ großen in kolloidalem Lösungszustand verbleibenden Komplexen zusammentreten und hierbei den kolloiden Zustand des aktiven Serums so zu alterieren vermögen, daß eine Aufhebung der Komplementfunktion erfolgt. Die Amboceptornatur eines Antikörpers ist nach *Klopstock* also nicht etwa in einem besonderen Bau, in einer komplementophilen Gruppe begründet. Ein Antikörper erscheint dann als Amboceptor, wenn einmal sein Aggregat mit dem zugehörigen Antigen eine gewisse Teilchengröße überschreitet und zweitens im kolloiden Lösungszustand verharrt, d. h. Träger einer elektrischen Ladung bleibt.

Wird das Verhältnis von Antigen, Antikörper und Elektrolytkonzentration im Reagensglas so gewählt, daß die Antigen-Antikörper-Teilchen sich gegenseitig entladen, so erscheint das Phänomen der Präcipitation. Derselbe Antikörper kann, je nachdem er im Aggregat mit seinem Antigen kolloidal gelöst bleibt oder ausflockt, zum Amboceptor oder zum Präcipitin werden. Bei den Reaktionen auf Syphilis nach *Meinecke* und *Sachs-Georgi* wird jedenfalls derselbe Serumbestandteil, der auch die gewöhnliche *Wassermann*sche Reaktion bedingt, durch Veränderung des Antigens und der Elektrolytkonzentration mittels Flockung nachgewiesen.

Eine besondere Rolle kommt schon nach *Klopstock* dem Lipoidgehalt eines specifischen Antigens bei der Komplementbindungsprobe zu. Die Lipoide vermögen durch Koppelung mit einem specifischen Antigen die Reaktionsbreite der Komplementbindungsprobe zu vermehren, d. h. Antikörper noch als Amboceptoren erscheinen zu lassen, die bei einer Aggregatbildung mit einem nichtgekoppelten Antigen nicht als Amboceptoren sich darstellen.

Mit einer solchen Auffassung der Amboceptoren fände nach *Klopstock* auch das Phänomen von *Neisser* und *Wechsberg* seine Erklärung, daß bei Versuchen im Reagensglase ein Überschuß von inaktiviertem Immunserum bei Vorhandensein einer für die Auflösung einer konstanten Bakterienmenge nötigen Kom-

plementmenge im stande ist, die bakterienvernichtende Wirkung der Mischung zu schwächen oder ganz aufzuheben. Nach *Neisser* und *Wechsberg* soll der Überschuß von Amboceptoren, der nicht an die Bakterien zur Verankerung kommt, eine höhere Avidität zu den Komplementen besitzen und diesen dem bereits an die Bakterien verankerten Amboceptor wegschnappen, so daß die auflösende Wirkung ausbleiben muß. Von anderer Seite (*Gruber*) ist die Erscheinung auf Antikomplemente bezogen worden, welche beim Immunisierungsprozeß entstehen und sich beim Zusatz großer Dosen von Immunserum geltend machen. Nach der Anschauung *Klopstocks* ist das Phänomen darin begründet, daß durch Entstehen zahlreicher Antigen-Antikörper-Komplexe der kolloidale Lösungszustand so verändert wird, daß die Komplementwirkung schwindet; erst mit der Verdünnung des Immunserums kann die Komplementfunktion des aktiven Serums zu stande kommen.

Durch Antigen-Antikörper-Aggregate wird der kolloide Zustand des aktiven Serums so alteriert, daß das specifische Hämolysin seine lytischen Eigenschaften nicht mehr zu entfalten vermag.

Schließlich können drittens nach *Klopstock* Serumbestandteile die Rolle eines Amboceptors spielen, die nicht auf Grund chemischer Affinitäten, sondern auf Grund ihrer physikalischen Individualität (Teilchengröße, elektrische Ladung u. s. w.) mit einem unspecifischen Antigen derart zusammentreten, daß das kolloidale System des Serumeiweiß alteriert wird. Als derartige Antigene kommen insbesondere die Lipoide in Betracht; sie können so abgestimmt werden, daß ihre Einführung in ein Normalserum nicht zu jenen Aggregatbildungen mit Serumbestandteilen führt, die das Phänomen der Komplementbindung entstehen lassen, daß aber ihr Zusatz zu einem krankhaft veränderten Serum Komplexbildungen zur Folge hat, die eine Inaktivierung des Serums mit sich bringen.

In betreff der Entstehung von Amboceptoren betont *Klopstock* nochmals, es seien ausschließlich kolloidalgelöste Körper, die eine Antikörperproduktion auslösen. Es handelt sich bei den Beziehungen von Antigen und Antikörper durchaus um ein kolloid-chemisches Problem. Jene Einwände, die gegen die Theorie *Buchners* von der Entstehung des Antikörpers aus dem Antigen gemacht worden sind, hätten heute an Beweiskraft verloren! Nicht jene alten Vorstellungen von dem Receptorenapparat der Zellen scheinen in die Grundprobleme der Immunitätswissenschaft Licht zu bringen, eher vermöge es *Klopstocks* Auffassung, daß unter dem Einfluß von Körperzellen und Körpersäften von kolloidal gelösten Teilchen (Antigenen) Gruppen abgespaltet werden können, die an neue Teilchen von geeigneter Größe, Ladung, Oberfläche adsorbiert (Antikörper) mit einer specifischen Affinität zu ihrem homologen Antigen ausgestattet sind und in einem bestimmten kolloiden Zustand eine specifische Fermentwirkung zu entfalten vermögen.

Das Folgende wird zeigen, ob die *Klopstock*sche Darstellung nicht bereits zum Teil wieder überholt ist.

12. Ich beschließe diesen einleitenden Abschnitt damit (zum Teil nach *L. Pelet-Jolivet* und *Perrin*), vergleichsweise die allgemeinst gültigen Parallelen zwischen den Tatsachen der Kontaktelektrizität, der Kolloidkoagulation und

der Blutgerinnung, welch letztere als Paradigma einschlägiger vitaler Prozesse uns auch sonst noch viel beschäftigen soll, hier anzuführen.

Regeln der Berührungselektrizität	Regeln der Kolloidkoagulation	Regeln speziell der Blutgerinnung
Die dissoziierenden Flüssigkeiten sind die, in denen sich die Körper stark durch Berührung elektrisieren	Die dissoziierenden Flüssigkeiten sind die, in denen die Kolloidlösungen vorkommen	Ebenso. Verdünnung mit aqua destillata ruft im durch 3–5% NaCl stabilisierten Plasma spontane Gerinnung hervor
Die Säuren verstärken die Ladung einer schon positiven Wand	Die Säuren machen die positiven Kolloide schwerer koagulierbar	Negative Kolloide: s. noch weiter unten! Hier stabilisiert Alkali: Blutreaktion, die sich dabei beteiligt
Sie vermindern die Ladung einer negativen Wand und laden dieselbe manchmal positiv	Sie lassen die negativen Kolloide gerinnen, das Gel kann eine Ladung von entgegengesetztem Zeichen annehmen	Sie beschleunigen die Gerinnung. Positiv geladenes Glas löst sie aus, während negativ geladenes Paraffin, Fett, Öl und Hartgummi entgegengesetzt sich verhalten
Alle Säuren wirken gleich bei gleicher H-Konzentration. Es ist also das H-Ion, das die Wirkung ausübt	Alle Säuren wirken gleich bei gleicher H-Konzentration. Also auch hier das H-Ion	Ebenso
Die Basen wirken umgekehrt	Ebenso	Ebenso. Alkalisierung verzögert die Gerinnung
Die Beigabe von Salzen hat die folgende Wirkung: Die Ionen mit entgegengesetztem Zeichen einer Trennungsfläche vermindern stark die Ladung dieser Trennungsfläche	Wirkung der Salze: Ionen mit entgegengesetztem Zeichen eines Kolloides bringen es zum Gerinnen	Wirkung der Salze: Ebenso. Auch hier wirkt $CaCl_2$ besonders stark wie bei Farbadsorption
Die Wirkung kann bis zur Umkehrung des Zeichens gehen. Die mehrwertigen Ionen haben vorwiegenden Enfluß. Selbst ein vielwertiges Ion erhöht nicht die Ladung einer Wand von gleichem Vorzeichen wie dieses	Das Gel kann eine Ladung mit dem den Micellen entgegengesetzten Vorzeichen annehmen. Die mehrwertigen Ionen haben vorwiegenden Einfluß. Ionen mit gleichem Vorzeichen stabilisieren die Lösungen	Ist bei Fibrin der Fall (Arbeiten von Kugelmaß): Bemerke: Wirkungslosigkeit ein-, Wirkung zweiwertiger Ionen! Ebenso. Stabilisieren von Fibrinogenlösungen durch geringe Mengen Natriumkarbonat

II.

1. Gegenwärtig herrscht noch die (auch in Zukunft nicht zu unterschätzende, ja ganz unentbehrliche) lokalistische klinische Diagnostik. Diese verlegt sich darauf, „Symptomen“ komplexe in Beziehung auf ein besonderes Organ rasch „gegenständlich“ zu begreifen, die „Krankheit“, so wie man etwa

ein Ding oder dingliche Gruppen wieder erkennt, in ihrer Gesamtheit zu überblicken und den gattungsgemäßen Zusammenhang mit äußeren oder inneren Bedingungen aufzudecken.

Die Unterscheidung von „organischen" und „funktionellen" Krankheiten ist dabei mehr oder weniger willkürlich, mindestens besteht zwischen beiden kein prinzipieller Unterschied. Gehen wir, wie ich im folgenden vorschlage, jeweils vom Gesamtorganismus aus, zeigt es sich, daß die vorgefundenen morphologischen Veränderungen ganz gewöhnlich bloß einen Teil der pathologischen Vorgänge, nicht immer den wichtigsten, bilden. Selbst über den Ausgangspunkt der Krankheit klärt uns der auffallendste Organbefund nicht regelmäßig auf. Das Organische braucht nicht die letzte Ursache des Funktionellen zu sein. Bei der Nephrose z. B. ist es die grundlegende funktionelle (toxische) Störung der Flüssigkeitsbewegung im Körper in allen daran beteiligten Organen, der renale anatomische Prozeß ist selbst sekundär, und die charakteristischen Blutveränderungen hängen nicht von dem Nierenprozeß ab, sondern von dem Ödem, welches wiederum die Folge der veränderten Flüssigkeitsbewegungstörung bildet. Organisches und Funktionelles sind symptomatisch mindestens gleichwertig, das Organische stellt bloß einen Ausschnitt dar aus dem gesamten pathologischen Syndrom. Ganz gewöhnlich finden sich „führende" funktionelle Abweichungen, die analysiert werden müssen, abermals in bezug auf den ganzen Körper.

Diese von mir frühzeitig als ärztlich notwendig anerkannte funktionelle Denk-, Diagnostizier- und Behandlungsweise unter Zusammenfassung von Stoff-, Kraft- und Formwechsel führte mich dazu, die klinischen Symptome als bestimmte Kombinationen ungleichartiger, sowohl gleichzeitiger als aufeinanderfolgender, Veränderungen des Verhaltens im direkten oder indirekten Zusammenhang mit äußeren Gleichzeitigkeiten und Folgen, also immer ökologisch, zunächst auch jeweils analytisch zu beurteilen. Synthetisch lenkte dann aber diese funktionelle Betrachtungsweise von selbst stets auf den Gesamtorganismus als das Problem, nicht mehr bloß auf die Organleistungen.

In seiner Gesamtheit stellt das Leben ein Kontinuum dar. Der zeitliche Fluß des gestaltenden vitalen Prozesses innerhalb der Generationsfolge wird unter entsprechenden Bedingungen nicht unterbrochen, indem Keim und somatische Zellen Abkömmlinge des Eies sind, das jeweils den Tochterorganismus hervorbringt, in welch letzterem wieder Eizellen sich vorfinden. Hingegen kommt es, speziell bei sexueller Fortpflanzung, zu räumlicher Zusammenhangstrennung. Dieser entspricht das vielzellige Artexemplar. Physiologisch betrachtet wird ein „Quantum" entwickelten Einzellebens äußerlich zusammengehalten: in Zellen, in zusammengesetzten Organismen und in Stöcken, also immer durch organische Strukturen im herkömmlichsten Sinn. Alle drei können selbständig existierende Artexemplare darstellen. Auf den Keim, nicht auf die realisierte Person bezogen: Lebensquanten, wie es etwa größere und kleinere Wasserwellen gibt. Stärkere Winde erzeugen im Gewässer einen höheren Wellengang. Nach Aufhören derselben verwandelt sich die Bewegungsenergie der gröberen Wellen in solche von feineren, bis, am Schlusse, alle sichtbare Bewegung

in Wärme, die molare in molekulare, die geordnete in ungeordnete Bewegung übergegangen ist. Je höher der Wellengang, desto mehr Moleküle haben bei der geordneten Bewegung gemeinschaftliche Geschwindigkeit. Ebenso aber, wie sich unter vergleichbaren Bedingungen etwa die Lichtstrahlung nicht schließlich auf den ultravioletten Teil des Spektrums zurückzieht, sondern die entsprechende Umwandlung ein ganz bestimmtes Ende findet, worauf der Strahlungszustand stabil bleibt, ebenso also, wie die Strahlungsenergie in bestimmten endlichen Quanten zusammengehalten wird, um so stärker, je kürzer die Wellen sind, geradeso gibt es im Strome des Lebens „Tropfen" verschiedener Größe: die organische Entwicklung findet besondere (phänotypische) Gleichsgewichte grob eben in Zellen, zusammengesetzten Organismen, Stöcken. Sie alle sind realisierte Quanten vitaler Integration. Im Sprachgebrauch der Zoologie (der generellen Morphologie) heißt das Artindividuum (nach *E. Haeckel* und *O. Hertwig*) κατεξοχήν der Metazoen: Prosopon oder Person (in der Botanik entspricht: Sprosse oder Blast). Da bei den meisten höheren Pflanzen, und z. B. bei den Cölenteraten, diese Individualitäts„stufe" nur als untergeordneter Bestandteil einer noch höher stehenden Einheit, nämlich des Stockes, erscheint, kann auch sie nur auf relative Geltung Anspruch erheben. Wenigstens stellt sie jedoch in der allgemeinen Formenlehre die gestaltliche Unterlage der physiologischen Individualität gerade bei sämtlichen Vertebralen und den Arthropoden dar.

Auch das menschliche Leben hat indessen mehrere Reaktionsbezirke, es gibt über individuelle Einheitsreaktionen (Familie, Horde, Volk, Art u. s. w.). Menschliches Wesen kann nur unter Mitwesen sein. Gerade unser Jahrhundert scheint das Zeitalter der Menschen massen zu werden. Die während der verflossenen Jahrtausende „amorphe", nur in gewissen Momenten des Staatenlebens bemerkbare Kollektivperson nimmt in einem stetigen Integrationsprozeß stabile Formen an, aus einem passiven in einen aktiven Zustand übergehend, seine Kräfte nach einer Richtung oder nach wenigen gemeinsamen Linien organisierend (Kollektivindividuum). Das „Verhalten" der Massen, in welchen wir gerade die kosmischen Einflüsse zweckmäßig untersuchen können, gewinnt immer größeres Interesse. Der einzelne ist gewissermaßen Explantat der Species und zuletzt der „kosmorganischen" Erdrinde, er ist deren „funktionsexponent". Der Instinkt erfaßt sogar zuerst (vgl. u.) das Un-(Über-)Persönliche.

Zwischen der Totalität des Organismus und dessen Einzelorganen läßt sich durch die Beziehungen der Gesamtheit aller Entwicklungsbedingungen bzw. der arteigenen Verknüpfung von Entwicklungsansätzen (der genotypischen Konstitution, des originären Ganzen) zu den verwirklichten Charakteren der Person (zum Phänotypus) eine die Individualität charakterisierende mittlere Linie aufweisen.

Darin stimmen wohl alle überein, daß die Biologie der Körperverfassung durchaus aus dem Gesichtspunkte der Entwicklung von Art und Artexemplar zu verstehen ist. Der Anlagenbestand (die genotypische Konstitution) stellt das vom Anfang der Individualitätsphase her sämtliche ontogenetische Stufen verbindende systematische Glied, ein allen Teilen auch des entwickelten Körpers gleicherweise innewohnendes originäres

Ganzes dar. Nicht diskret vorgestellte Gene, sondern das gesamte genotypische System ist verantwortlich für alle phänotypisch realisierten Merkmale. Ein Gen ist für sich nicht im stande, zu existieren und etwas zu bewirken. Allerdings kann An- und Abwesenheit eines speziellen Gens im System eine besondere spätere Reaktion, ja die ganze Reaktionsnorm bestimmen und umstimmen. Auch sind die Charaktere unabhängig voneinander vererbbar. Aber tatsächlich vererbt wird immer ein System und der individuelle Organismus ist die „Gestalt" der immer wieder geschlossenen Anlagengebilde. Dasselbe Spiel der Naturkräfte, welches die Kombination dieses „Idioplasmas" bewirkte, sichert ihr dann auch die Bedingungen für eine stetige Energiezufuhr von außen, für das „Wecken" vorrätiger Energien im Inneren, Reize und Dauer. Die Kombination manifestiert sich ursprünglich im Einheitlichen, mehr Homogenen, entfaltet sich aber nachher zu Verschiedenem, wobei jedoch der „Epigenese" ein reiches Feld bleibt. Der Sinn davon ist Schutz des Ganzen vor den Schäden innerer und äußerer Reize.

Erblich übertragen werden nicht äußere (phänotypische) Merkmale, sondern die genotypische Reaktionsnorm, auf äußere Einflüsse in bestimmter Weise zu reagieren. Gar nicht genug kann betont werden, daß genotypische Konstitution einerseits, Reize- und Lebensbedingungen anderseits hierbei von gleicher Wichtigkeit sind. Jede Zustands- und Leistungseigenschaft stammt von innen und außen. Anlagenbestand und Lebenslage bestimmen in wechselseitiger Bedingtheit die Entwicklungsarbeit, welche die ganze Individualitätsphase hindurch fortdauert. Der Genotypus verbindet das art- und individualgemäße Organisationsgesetz, indem letzteres weiter wirkt mit den im fertigen Organismus realisierten Prozessen.

Die Ganzheit, auf welche wir auch noch im „Phänotyphus" treffen, ist einerseits ein Überbleibsel der originären. Vielfach beruht sie aber (als sekundäre) auf integrativer Wechselbeziehung (Korrelation) der differenzierten Teile des Organismus, d. h. dessen, worauf im Biosystem zum Teil der Begriff der Und verbindung paßt. Neben dem Übersummativen (dem „Gestaltlichen") ist ebenso auch die autonome Mannigfaltigkeit des Summativen (vgl. u.) zu berücksichtigen. Hier eben muß die früher erwähnte mittlere Linie gefunden werden.

Abänderungen können auf Modifikationen durch die Konstellation der Umweltbedingungen beruhen (Kondition, Somation) oder erbliche Variationen darstellen. Die erblichen Abänderungen sind wiederum solche normaler oder solche pathologischer Natur, stets aber Abänderung von Rassecharakteren infolge: 1. von Mutabilität der Artzelle durch Neukombination zweier (im weitesten Wortsinn) artverschiedener Idioplasmen oder durch eine solche wegen direkter Veränderung des Keimplasmas (sprunghafte Mutation). Die Vererbung erworbener Eigenschaften würde nach *Westenhöfer* auf falscher Fragestellung beruhen. Die Untersuchungsweise dieses Forschers strebt nach einem Verständnis der menschlichen Formen von der Stelle aus, wo ihre Anfänge in der Tierreihe zum erstenmal in Erscheinung treten. Nur von solchen „totipotenten" Formen, das glaube auch ich, läßt sich die menschliche Entwicklung

in zwangsläufiger Abhängigkeit von der jeweils wirkenden, die Anlagen und Reaktionsmöglichkeiten hervorlockenden äußeren und inneren Umwelt begreifbar machen und die Kluft zwischen Descendenz und Vererbung überbrücken.

Auch klinisch müssen unbedingt genotypische Konstitution und Modifikation mehr als bisher auseinandergehalten werden. Die ärztliche Praxis hat allen Fragen der Eugenik und Euthenik volles Augenmerk zuzuwenden. Aber abgesehen von der Kompliziertheit des Mendelismus in seiner Anwendung auf den Menschen, bestimmt das erwähnte doppelte Bedingtsein der persönlichen Beschaffenheit des Menschen und die Fortdauer der Entwicklungsarbeit nach Organisationsgesetzen, welche die genotypische Reaktionsnorm mit den in der Person realisierten Prozessen während der ganzen Individualitätsphase verbunden halten, heute die meisten Konstitutionspathologen, originäre und sekundäre Körperverfassung praktisch aus denselben Gesichtspunkten zu betrachten. Sie werden theoretisch gerechtfertigt dadurch, daß sich die Keimzelle in Wirklichkeit auf dem Wege über die Wiederherstellung des Organismus selbst wiederherstellt, daß also zwischen Anfang und Ende der Entwicklung an einer Stelle derselben eine rückläufige, die Bedingungen zur Keimzellenentstehung von neuem erlangende Reaktion einsetzt (*A. Cohen-Kysper*). Kontinuierlich ist also ein entwicklungsfähiges Biosystem mit charakteristischen „Gestalt"eigenschaften, in deren Rahmen alle einschlägigen Umwandlungen, die Wiederherstellung des Gesamtorganismus, wie die rückläufige Eidifferenzierung ablaufen.

2. Für alle anthropologischen und klinischen Forschungen ist brennend die Frage des Zusammenhanges von Rasse und Konstitution bzw. der letzteren mit Rassenmerkmalen. Die Schwierigkeit dieser Problemstellung geht deutlich aus den neuesten Untersuchungen von *Weidenreich* hervor. Dieser hat aus den verschiedenen Typen der Literatur zwei abgegrenzt, die er Leptosomie und Eurysomie nennt. Obzwar erstere charakteristisch ist für die sog. nordische, letztere für die alpine Rasse, kommt *Weidenreich* doch zu dem Ergebnis, daß beide Formen in allen Rassenkreisen der Erde vorkommen und erklärt deshalb die beiden genannten Typen für Konstitutions- und nicht für Rassenmerkmale. Die Gründe *Weidenreichs* sind bisher, schon weil sie nicht einmal statistisch bekräftigt wurden, nicht als zwingend anerkannt.

Festhalten kann man aber *Weidenreichs* Bemerkung, daß nicht ein einzelnes Merkmal für den Rassentypus maßgebend ist, sondern eine ganz bestimmte Merkmalskombination. Die meisten anthropologischen Merkmale sind schwierig bzw. wenig sicher bestimmbar. Es wäre dringend erwünscht, wenn ein Kennzeichen, das mit keinem der üblichen Merkmale absolut sich verbinden läßt, als Leitmotiv benützt werden könnte. Vor allem im Hinblick auf die starke Durchmischung besonders der europäischen Rassen während der historischen Zeit.

Als wichtigste Rassenmerkmale, „Idiovariationen", gelten folgende: Die Haarform, die Pigmentverhältnisse, also die Färbung von Haut, Haar und Iris, die Schädelform (die Form und Größenverhältnisse der Gehirnkapsel, des Gesichtsskelets und seiner Teile), Körpergröße und Körperproportionen, physiognomische Kennzeichen (Form der Nase, der Lippen, der Lidspalte u. s. w.).

Überall aber bloß Gradunterschiede. Zum Rassebegriff gehört vor allem auch die erbliche Übertragung; behauptet wird ferner die Unveräußerlichkeit. Sehr wichtige Kennzeichen, wie die — erblichen! — Geschlechtsdifferenzen, werden beiseite gelassen.

E. Fischer unterscheidet (seit 1923) eine nordische, alpine, mediterrane und dinarische Menschenrasse. *F. Lenz* (1927) spricht von einer negriden, mongoliden und borealiden Rasse. Der borealide, von *E. Fischer* auch als europaeide bezeichnete Stamm spaltet sich wiederum in 3 Teile: mediterrane, nordische und vorderasiatische Rasse.

Es ist schon betont worden, daß jede Zustands- und Leistungseigenschaft des tierischen Organismus von innen und außen stammt, Anlagenbestand und Entwicklungsarbeit sind von gleicher Wichtigkeit. Der Begriff Umwelt ist sehr weit zu fassen: er ist schon von der Keimzelle nicht zu trennen, deren Entwicklung von äußerlich einwirkenden Lysinen und von zum Teil wohl gleichfalls exogenen korrektiven Einflüssen abhängt. Wie ferner Einwirkungen auf die Mutter, die Zygote und das Kind variieren, ist wenig bekannt. Dann folgt der Faktor Ernährung (Tierzüchter sprechen davon, daß das schlanke milchliefernde und das pyknische Fleischvieh auf diesem Wege zu stande kommen). Das Klima besteht nicht bloß aus Temperatur, Licht, Feuchtigkeitsverhältnissen, Höhenlage, sondern noch aus manch anderen bisher wenig bekannten Dingen (man denke nur z. B. an Kropf und Kretinismus). Beim geologischen Wechsel der Erdrinde schwinden viele alte Arten und es entstehen neue. Auch die belebte Umwelt ist ausschlaggebend („soziale Sphäre").

Es gibt z. B. einen rassenmäßigen und einen von äußeren Einflüssen abhängigen Hochwuchs; von einer abgeschlossenen Analyse der dabei entscheidenden Faktoren sind wir noch weit entfernt. Variation und Idiovariation haben also praktisch vielfach ähnliche Ergebnisse. Und der eine junge Mensch mit dem asthenischen Habitustypus wächst sich zum Kriegshelden (selbst mit akromegalen Zügen) aus, der andere wird mit ähnlichen Maßen des Körpers ein Kümmerling.

Definitionen des Konstitutionellen müssen somit genotypische und erworbene Modifikation (Kondition) einschließen. Für die morphologischen und die physiologischen Konstituenten der Organisation sind mit Rücksicht auf den engsten Zusammenhang von Struktur und Funktion zusammenstimmende Organisationsprinzipien ausfindig zu machen. Das Eigenleben der Teilsysteme der Person ist jeweils richtig einzustellen gegen das phänotypische Ganze. Der entwickelte Organismus besitzt nämlich ein kollektives und ein distributives Verhalten. Die wichtigsten Ketten der Lebensvorgänge ziehen jeweils die übrigen Teilsysteme nach sich und an sich, das distributive Verhalten schließt das kollektive ein, nicht umgekehrt. Das Ganze der Person ist immer bis zu einem gewissen Grade unvollendet, mit jeder Körperhandlung in Zusammenjochung oder in Auflösung und Umbildung begriffen. Isolierung von Teilsystemen ist morphologisch und funktionell in der Regel ein Ausgangspunkt des metazoischen Geschehens. Die Person soll zunächst außerhalb des Gegensatzes von Physischem und Psychischem bzw. von Subjekt und Objekt betrachet werden. Die Kerne für die jeweilige Konzentration der Person sind dann psychophysisch neutrale Konstituenten der Organisation.

3. Die morphologischen Konstituenten der Organisation dürfen natürlich durchaus nicht unterschätzt werden. Das Idioplasma ist immer an gestaltliche Struktur geknüpft. Die Tatsachen der Entwicklung und der Individualitätsphase würden unverständlich ohne dieselbe. Schon in der ungefurchten Eizelle muß eine bestimmte und gesetzmäßig topische Anordnung und Verteilung der Plasmabestandteile angenommen werden. Auch das organische Funktionieren der höheren Tiere scheint ohne dauerndes „Gerüst" unmöglich. Aber mikro- oder makroskopisch sichtbare äußere Form für sich ist nicht mehr das allein Entscheidende. Die Organisatorik fängt an, das Hauptgewicht zu verlegen auf die tiefen Regulationsvorgänge für individuelle Entwicklung, Variation, Wachstum und Fortpflanzung. Die Physiologie der Formbildung hat, abgesehen von der Natur der formbildenden Kräfte, eine ganze Reihe spezielle gleichberechtigte Fragen vor sich: Specificität, Individuation, Ansätze der Entwicklungsarbeit, Wachstum, Differenzierung, Sexualität, Formgleichgewicht u. s. w. Historisch betrachtet wendete sich die Morphologie einer ganz bestimmten abhängigen Differenzierung, derjenigen der Zellbestandteile (abhängig, weil für Formerhaltung und Regeneration z. B. schon von Protozoen der Kern notwendig ist), ganz ausschließlich zu. Zellen und Zellulation galten mindestens als elementare Organisationsbildner. Der zusammengesetzte Organismus sollte bloß ein Aggregat solcher „Lebenseinheiten" sein. Die Physiologie hat sich dieser Auffassung nie in allem angeschlossen, und das Protoplasma ist heute ein physiologischer Begriff.

Praktisch ist allerdings die getrennte Betrachtung von Gestalt, speziell der bleibenden, von Strukturen und von Leistungen des Organismus berechtigt und notwendig. Der Genotypus ist (bisher) von geformter lebendiger Substanz nicht trennbar, wie etwa ein freies Enzym von der Zelle. Insofern ist gestaltliche Organisation ab origine für das Leben charakteristisch. Die Differenzierungsspecificität ist im allgemeinen das Entscheidende für die speziellen vitalen Funktionen. Hauptleistung der Zellen als solcher ist aber bloß die Vermehrung der entwicklungsphysiologischen Einheiten auf dem Wege der Teilung. Nach *O. Hertwig* soll die Zelle allerdings auch ganz direkt das Verhältnis der Integration zum Körperganzen kennzeichnen („Doppelnatur" der Zelle). Aber die Unterscheidung von „Geweben" ist etwas viel Älteres als die mikroskopische Forschung überhaupt (*G. Fallopia*). Die cellulare Doktrin muß mit der Lehre von der physiologischen Autonomie der Gewebe und Organe verknüpft werden. Jedenfalls erschöpft die Cytologie nicht mehr alle Fragen der Biologie, ja die medizinische Erkenntnis steht bereits im Begriff, sich teilweise über cellulare Morphologie, Physiologie und Pathologie hinauszuentwickeln.

Die durch den „Augenschein" schätzbare Wechselbeziehung zwischen den morphologischen Elementen („anatomische Korrelation") geht auf *Cuvier* zurück. Im letzten Jahrzehnt hat besonders *W. N. Schewkunenko*, zusammen mit der systematischen Erforschung der gesamten Vielgestaltigkeit der anatomischen Varianten, durch ausgedehnte Untersuchungen die Wechselbeziehung zwischen dem Bau der von Knochen begrenzten Räume und der in ihnen eingeschlossenen Organe näher festgestellt (speziell die mit der Architektur des Brustkorbes zusammenfallenden Typen der Lagerung des Herzens, die Art der

Leberfixierung, den Typus der unteren Brustapertur, die Beckenneigung, die Topographie der Bauchorgane).

Die Konstitutions„formen" von *Sigaud,* von *Kretschmer* haben diejenigen Untersucher wenig befriedigt, welche einen mathematischen Ausdruck der morphologischen Konstitution wünschten, vermittels dessen sich das gesamte Menschenmaterial in eine Variationsreihe unterbringen lassen würde. Hierfür empfiehlt sich noch am besten der Index *Pignet,* d. i. die Differenz zwischen der Körperlänge, ausgedrückt in Zentimetern (L), und der Summe des Brustumfanges in Zentimetern (BU) und des Gewichts (G) in Kilogrammen (L — [BU + G]). Je kleiner die absolute Größe dieses Index, desto „stärker" ist die Konstitution und, mutatis mutandis, je größer der absolute Wert, desto schwächer ist die „Festigkeit" der Konstitution. Die geringsten Zahlenwerte des Index *Pignet* kennzeichnen Personen von breitem und kurzem Typus, die größten den schmalen und langen Typus. Der Index hat natürlich auch seine Mängel.

An jedem Mann und an jeder Frau werden deshalb besser folgende somatoskopische Merkmale untersucht: 1. Haarfarbe, 2. Augenfarbe, 3. Lidspaltengröße, 4. Form des Nasenrückens, 5. Form der Brustdrüsen und 6. Form des Haarwuchses an der Schamfuge (Gynotrichie, Androtrichie). Darüber hinaus wurden noch folgende Messungen vorgenommen: 1. Körpergröße, 2. Körpergewicht, 3. Tragionhöhe, 4. Gnathionhöhe, 5. Suprasternalhöhe, 6. Schamfugenhöhe, 7. Akromionhöhe, 8. Daktylionhöhe, 9. Trochanterionhöhe, 10. Querdurchmesser des Brustkorbes in der Höhe der Mesosternallinie, 11. Tiefendurchmesser des Brustkastens in derselben Höhe, 12. Schulterbreite, 13. Beckenbreite zwischen den Iliocristalia, 14. Brustumfang (in der Höhe des Xyphion bei hochgehobenen Brüsten), 15. Umfang in der Taille, 16. Umfang des Oberarms, 17. Horizontalumfang des Kopfes, 18. maximaler Längsdurchmesser des Kopfes, 19. größter Querdurchmesser des Kopfes, 20. physiognomische Gesichtshöhe, 21. Gesichtsbreite, 22. kleinster Frontaldurchmesser, 23. Bigonialdurchmesser, 24. Nasen-Kinn-Index, 25. Nasenhöhe, 26. Nasenbreite. Bei den Messungen bedient man sich des Instrumentariums von *R. Martin* und befolgt die von diesem Autor vorgeschriebenen technischen Regeln.

4. In betreff speziell der psychiatrischen Körperbauuntersuchung kann man mit *Jasper* entweder Typen körperlicher Gestalt suchen und dann fragen, zu welchen charakterologischen Typen oder Krankheiten diese Gestalten in Beziehung stehen nach Häufigkeit, oder aber man hätte intuitiv auf Ganzheiten beziehend zu verfolgen, ob in unbeweglichen Körpergestalten psychisches Wesen erscheint.

Kretschmer hat ausgesprochen, daß die asthenisch-athletische Menschengruppe über die pyknische bei den Schizophrenen überwiegt. Diese Annahme beruht jedoch nach *K. Kolle* u. a. auf einer irrigen Voraussetzung. Die seit dem Erscheinen von *Kretschmers* Buch im Gange befindliche psychiatrische Körperbauforschung krankt, wie auch *Henckel* u. a. eingestehen, daran, daß bisher ein nach der *Kretschmer*schen Terminologie durchgearbeitetes großes Material gesunder Menschen noch fehlt. Die von *Henckel* herangezogenen Untersuchungen *Bauers* an 2000 Kranken einer internen Poliklinik scheinen deswegen ein falsches Bild der tatsächlichen Verhälnisse zu geben, weil wir es doch auch

immer mit kranken Menschen zu tun haben. Auch besteht terminologisch eine nur annähernde Übereinstimmung zwischen *Bauers* und *Kretschmers* Typen. Der dankenswerten Aufgabe, ein größeres Material gesunder Menschen auch typologisch zu verarbeiten, hat sich nun in jüngster Zeit *Hans Simmel* unterzogen. Nach den tatsächlichen Beobachtungen dieses Autors wäre der Prozentsatz an pyknischen Körperbauformen bei Schizophrenen und Gesunden absolut der gleiche! Die von *Kretschmer* behauptete biologische Affinität bestimmter Körperbautypen zur Schizophrenie ist also eine irrige Conception gewesen. Die beinahe völlig identischen Prozentzahlen nicht nur bei Schizophrenen und Geistesgesunden, sondern auch bei Epileptikern und Psychopathen verschiedensten Kolorits bestätigen die von *Gruhle* u. a. schon immer gehegte Vermutung, daß *Kretschmer* bei seinen Untersuchungen an Dementia-praecox-Kranken einfach die durchschnittliche prozentuale Verteilung der Körperbautypen der Gesamtbevölkerung gefaßt hat. Dann müßten aber nicht weniger als rund 90% aller Menschen „schizothym" und der übrigbleibende, spärliche Rest „cyclothym" geartet sein. Damit soll nicht bestritten werden, daß es solche von *Kretschmer* „schizothym" benannten Charaktere (*Ewald*) gibt. Aber der schizophrene Krankheitsprozeß hängt mit dem schizothymen Charakterbild und seinem körperlichen Korrelat nicht kontinuierlich zusammen, und auch jeder Pykniker kann schizophren erkranken. In der Frage der körperbaulichen Veranlagung der Manischdepressiven muß man mit *Henckel* auf Grund von dessen anthropometrischen Erhebungen, nach welchen nur ein Drittel pyknische und zwei Drittel teils rein asthenische und athletische, teils gemischte Formen bei Frauen mit dieser Krankheit vorliegen, folgern, daß zwischen der psychischen Anlage der Manischdepressiven und dem pyknischen Körperbautypus eine deutliche biologische Affinität nicht besteht. „Wenn auch nur eine kleine Anzahl empirischer Fälle körperlicher Typen nicht zu dem erwarteten, sondern zu einem anderen entgegengesetzen seelischen Typus in Beziehung steht, so ist eine wesenhafte Beziehung zwischen körperlicher Gestalt als Erscheinung eines psychischen ausgeschlossen und fragwürdig" (*Jaspers*). *Bumke* wie *Kolle* nimmt eine ganz ähnliche Einstellung zu diesen Fragen ein. Aber auch im Falle einer bloßen Häufigkeitsbeziehung (und etwas anderes hat bisher kein einziger von den Nachuntersuchern festgestellt) muß man *Jaspers* Recht geben, wenn er sagt, daß dann lediglich eine statistische Korrelation, aber keine wesenhafte Beziehung gefunden sei. *Kretschmer* selbst schränkt seine Lehre ein durch die Bemerkung, daß die physische Konstitution und die Psychosen in keinem direkten Verhältnis zueinander stehen, sondern daß es einzelne Konstitutionsmerkmale gibt, welche sich nur im Zusammenhang mit sämtlichen Faktoren genau beurteilen lassen (Krankheiten, Ernährung, Beschäftigung). Auch die Übergänge gibt *Kretschmer* selbst zu.

Jeder Kliniker muß übrigens bestätigen, daß hier reine Fälle äußerst selten sind. Dies bezeugt sogar der wohl begeistertste Anhänger der *Kretschmer*schen Lehre, *v. Rohden*. Ich selbst habe immer wieder betont, daß jugendliche Astheniker sich später „auswachsen" können zu manchmal geradezu akromegaloidem Habitus. Bei Rindern kann man durch die Ernährung Pykniker (Fleischtiere) in Astheniker (Milchtiere) verwandeln. Darnach möchte auch ich schließen, daß sich selbst

eine Häufigkeitsbeziehung in Wirklichkeit kaum aufrechterhalten läßt. Die Häufigkeit des pyknischen Typus bei den Circulären ist wohl einfach darauf zurückzuführen, daß die Mehrzahl der in höheren Jahren stehenden Circulären den ihrem Lebensalter entsprechenden Habitus aufweist. Pyknische Mischformen sind ja besonders häufig. Bei Japanern habe ich häufig selbst „engen" Thorax und schmales Herz neben pyknischen Maßzahlen des äußeren Habitus gesehen.

5. Was die biologischen Konstituenten der Organisation anbelangt, spielen ganz im allgemeinen gestapelte Antigene und Komplexantigene eine Hauptrolle. Sie gehören zu den (angeborenen) Schutzeinrichtungen der Person, entsprechend jenen Polaritäten, die in den verschiedenen Organen differenziert sind und das Biosystem aus einer permutierbaren zu einer wohlgeordneten Mannigfaltigkeit machen. Unter Polarität ist dabei zu verstehen nur das Vermögen, nebenhergehende diffuse Reaktionen zu dämpfen. Während der ganzen Individualitätsphase hängt der Grad der funktionellen Differentiation von den Bedingungen des mit speciesgemäßer chemischer Eigenart ausgestatteten Gesamtsystems ab, welches die gegenseitige Induktion der Konstituenten bestimmt bzw. die Art, wie die auf- und absteigenden Veränderungen in einem Element die nähere und fernere Umgebung (durch die vegetative Strömung) beeinflußt. Wenn Schutzstoffe auch im Plasma circulieren, so sind sie dorthin „abgesondert". Der hier gemeinte Schutz ist natürlich nicht bloß gegen eine Konkurenz mit Mikroorganismen, sondern gegen alle „erregenden" Veränderungen der Umwelt und des Organismus selbst, welche zu Anpassung nötigen, gemeint.

Die chemische Arteigenheit und Artverwandtschaft, wie sie zunächst aus den speziell serologischen Reaktionen gekennzeichnet werden konnte, erscheint auf den ersten Blick als eine Specifität, die, mit Ausnahme gewisser Fermentwirkungen, von allen chemischen Prozessen abweicht. Sie verliert aber das Befremdliche und gewinnt zugleich eine viel allgemeinere biologische Bedeutung, wenn man sie knüpft an die Begriffe der Molekülverbindung und der Katalyse (vgl. o.). Dann erweist sich die Abhängigkeit der serologischen Specifität von der chemischen Struktur der (Komplex-) „Über"moleküle, und die Art der Reversibilität derselben bei der „Erregung" überhaupt entscheidet das Schicksal der Vitalreihen (v. a. O.).

Die gewöhnlichen serologischen Reaktionen sind mannigfaltige. Am häufigsten beruhen sie auf der Anwesenheit von Lysinen und von fällenden Stoffen. Die Specificität der tierischen Antigene hat *Salus* in folgendes Schema gebracht:

1. Art- und organspecifisch: Erythrocyten, Leukocyten, Spermatozoen.
2. Nur artspecifisch: Blutserum, Eiereiweiß, Eigelb.
3. Nur organspecifisch: Krystallinse.
4. Weder art- noch organspecifisch: Organplasma.
5. Nicht antigen: Gelatine, Eiweißabbauprodukte.
6. Zustandsspecificität (*Obermayer* und *Pick*).

Für uns ist letztere am wichtigsten, insbesondere im Hinblick auf die Untersuchungen von *K. Landsteiner*.

Obermayer und *Pick* hatten festgestellt, daß durch verschiedenartige Veränderungen von Eiweiß neue Antigene entstehen, die eine von der Art der vorgenommenen Veränderung abhängige serologische Specificität besitzen, und daß dabei in bestimmten Fällen die Artspecificität bei erhaltener Antigeneigenschaft aufgehoben wird. Aufhebung der Artspecificität fordern sie bloß bei Bildung von Xanthoprotein, der Jodierung von Eiweiß und der Entstehung von Diazoeiweiß; gemeinsam sind allen diesen Veränderungen Substitutionen in aromatischen Kernen. Nach *Wells* rührt das Ausbleiben der Anaphylaxie nach Gelatineinjektionen, also das Fehlen einer Antigenwirkung von dem Nichtenthaltensein bestimmter aromatischer Gruppen (Tyrosin, Tryptophan) im Molekül her. Er stellte auch fest, daß ein Protein, um Antigen zu sein, nicht alle gewöhnlich im Eiweiß vorhandenen Aminosäuren enthalten muß. Schon *Wells* kommt zu dem Schluß, daß die Specificität der Immunreaktionen hauptsächlich durch die chemische Struktur der Proteine und besonders durch bestimmte Gruppen bedingt ist. Wir wissen schon (vgl. o.), daß in einem Eiweißmolekül verschiedene, voneinander unabhängig reagierende Gruppen vorkommen.

Landsteiner hat nun eine neue Methode gefunden, um neue Antigene in „beliebiger" Zahl darzustellen. Er führte verschiedene Acylgruppen in das Eiweiß ein, sowie Kuppelung von Eiweiß mit Diazokörpern, und konnte die Produkte durch Serumreaktionen deutlich voneinander unterscheiden; er fand auch Übereinstimmung. Besonders die Azoproteine kann man in gleicher Weise durch Serumreaktionen scharf unterscheiden wie artverschiedene natürliche Eiweißkörper. Die Diazokörper treten nur in die Tyrosin und Histidingruppe des Eiweißes ein (*Pauly* [?]). Nach *Landsteiner* reagieren die Immunsera in derselben Weise mit Antigenen, welche die gleiche Azokomponente, aber verschiedene Proteine enthalten, u. zw. auch solche mit verschiedenem Gehalt an Tyrosin und Histidin. Also stellt die Natur der Azokomponenten das maßgebende Moment dar.

Man ist nach allem im stande, Substanzen einfacher und konstanter Zusammensetzung, nämlich aromatische Aminosäuren, als Einlagerungsverbindungen durch Serumreaktionen zu unterscheiden. Die Methode der Einführung chemisch bekannter Gruppen ist nicht nur verwendbar bei den zwei untersuchten Arten von Eiweißderivaten. *Landsteiner* hatte früher die Hypothese gemacht, daß es sich bei den Immunreaktionen um die Bildung salzartiger Verbindungen handle. Neue Erfahrungen über Aminosäuren und Peptide lassen jetzt jedoch daran denken, daß zwischen Antigenen und Antikörpern Verbindungen nach Art von Komplexsalzen bestehen. Mit *Baudisch* wird man den selektiven Charakter der zu innerer Komplexsalzbildung befähigten Gruppen verschiedenen Metallen gegenüber hervorheben.

Die epochemachenden Untersuchungen *Landsteiners* über Komplexantigene sind bereits gewürdigt (Trennung und Wiederherstellung des Eiweißlipoidkomplexes).

Die weitgehende Specifität der Präcipitine erlaubt (nach den Untersuchungen von *Uhlenhuth*) es, mit ihrer Hilfe aus den geringsten Eiweißspuren die betreffende Tierart zu bestimmen. Allerdings gibt es hier Gruppenwirkungen. Aber gerade diese ermöglichen ein Studium der Blutsverwandtschaft

einzelner Tierarten unter sich. So ergaben sich „Mitpräcipitationen" bei Huhn und Taube, bei Schaf und Rind, bei Fuchs und Hund, Pferd und Esel. Nicht aber bei Tieren, die stammesgeschichtlich sich weniger nahestehen. Für die verwandtschaftlichen Beziehungen der Species Mensch war folgendes Ergebnis von Bedeutung: durch Vorbehandlung mit Menscheneiweiß gewonnenes Immunserum gibt in den höchsten Verdünnungen nur mit Menschenserum einen Niederschlag. Bei geringerer Verdünnung tritt jedoch auch noch mit einer einzigen Tiergattung Präcipitation ein, nämlich mit dem von Affen. Und zwar reagiert (nach *Nutall*) das Serum der anthropoiden Affen am stärksten mit Menschenimmunserum.

Die Isohämagglutination (*Landsteiner*) wurde ebenfalls in den Dienst der Anthropologie gestellt. Beim Menschen sind folgende „Gruppen" festgestellt: O, A, B, AB. A bedeutet: die Blutkörperchen werden agglutiniert von O und B; B: die Blutkörperchen werden agglutiniert von O und A; AB: die Blutkörperchen werden agglutiniert von O, von A und von B. Diese Merkmale scheinen phänotypisch unbeeinflußbar zu sein (dominante Vererbbarkeit?). Ein direkter Zusammenhang von bestimmten anthropologischen Kennzeichen mit gewissen Blutgruppen ist nicht nachgewiesen. Sie können also vielleicht als Leitmotiv über jenen benützt werden. Über die Frage „serologischer Rassen" wird gestritten. Die A-Eigenschaft wurde am häufigsten dort gefunden, wo (nach Körpergröße, Gesichtsform und Kopfindex) die nordische Rasse vorherrschend war. Bei geringerer Körpergröße soll B relativ häufiger sein. Von praktischer Bedeutung sind die Blutgruppen für die Chancen der Bluttransfusion und für die forensische Medizin.

Im Anschluß an die Untersuchungen *Abderhaldens* über die Entstehung von Abwehrfermenten entstanden verschiedene Fragestellungen, die *Fuchs* auf ähnlichem Wege zu lösen suchte. Er ging dabei von der Tatsache aus, daß in vivo entstandenes Fibrin fast niemals — mit Ausnahme bei einzelnen Infektionskrankheiten — normalerweise durch Lyse oder Abbau entfernt, sondern in loco organisiert wird. Deshalb untersuchte er zunächst in vitro das Verhalten von normalem Serum gegen artgleiches und artfremdes Fibrin, wobei er feststellte, daß artgleiches Fibrin von dem entsprechenden Serum nicht abgebaut wurde. Dagegen wurde artfremdes Fibrin unter den gleichen Bedingungen nicht nur gelöst, sondern zu dialysabeln Spaltprodukten abgebaut, wobei die verschiedenen Bedingungen, denen der Abbau unterworfen wurde, eine sehr wichtige Rolle spielen. Thermolabile Substanzen im Serum sind dabei beteiligt. Denn bei inaktiviertem Serum sind keine Abbauvorgänge nachzuweisen.

Alle Seren von malignen Tumoren oder Infektionskrankheiten bauen normales artgleiches Fibrin meßbar ab. Ebenso wird jedes von malignem Tumor- oder Infektionsblut stammende Fibrin von artgleichem normalen Serum abgebaut. Weiterhin baut das Serum einer dieser Krankheiten auch anderspathologische artgleiche Fibrine ab mit Ausnahme des artgleichen gleichpathologischen. Damit glaubt *Fuchs* nicht nur eine Differentialdiagnostik maligner Tumoren neu begründet zu haben, er hält sie auch auf verschiedene Infektionskrankheiten anwendbar.

Die einschlägige Technik zerfällt in zwei Abschnitte: die Herstellung der Substrate, ihre „Eichung" und die Blutuntersuchung. Für die Untersuchung z. B. auf maligne Tumoren oder Lues wird einem Patienten, der sicher eine im Wachstum begriffene maligne Geschwulst (gleichgültig, welche Art) hat, bzw. einem Patienten mit aktiver unbehandelter Lues aus der Cubitalvene mindestens 50 cm^3 Blut in ein Kölbchen entnommen, in dem sich so viel Natriumoxalat als Trockensubstanz befindet, daß die 50 cm^3 1—2‰ Oxalat enthalten. Dabei muß durch leichtes Schwenken des Kölbchens für Lösung und Verteilung des Oxalates gesorgt werden. Das so erhaltene Oxalatblut wird abzentrifugiert, das Plasma dekantiert, mit einigen Glasperlen in Kölbchen gebracht und mit wenigen Kubikzentimetern $^n/_{10}$-$CaCl_2$-Lösung versetzt. Dann wird das Kölbchen dauernd leicht geschüttelt, bis die Gerinnung und Defibrinierung vollständig ist. Das so erhaltene schneeweiße Fibrin wird in fließendem Wasser so lange gewaschen, bis es keine Eiweißstoffe mehr abgibt: zur Kontrolle schüttelt man das Kölbchen mit wenig destilliertem Wasser 15 Minuten und prüft das abgegossene Wasser mit Heller und Biuret. Fallen beide Reaktionen vollständig negativ aus, so nimmt man das Fibrin nach Ausschälung der Glasperlen zwischen Filtrierpapier, preßt es gründlich aus und trocknet es im Brutschrank bei höchstens 39° C, pulverisiert es und hat in dem gelblichen, gut verschlossen aufzubewahrenden Pulver das Spezialsubstrat. Zur Untersuchung auf Tuberkulose ist ein derartig aus Tuberkuloseblut hergestelltes Fibrin nicht zu brauchen. An seiner Stelle wird als Ausgangsprodukt Alttuberkulin Koch der Höchster Farbwerke verwendet. Dieses wird mit der 11fachen Menge 2·5%iger Trichloressigsäure Merck vermischt, leicht geschwenkt; der entstehende gelbweiße Flockenniederschlag wird abzentrifugiert, auf der Zentrifuge 3mal gründlich mit 2·5%iger Trichloressigsäure und 2mal mit Aqua destillata gewaschen, der gewaschene Niederschlag ebenso wie die Fibrine im Brutschrank getrocknet. Das hellbraune pulverisierte Substrat erfüllt den gleichen Zweck wie die Fibrine. Ebenso können natürlich weitere Spezialfibrine aus entsprechendem Blut hergestellt werden.

Mit diesen Substraten wird nun die Untersuchung — als Beispiel für diesen Fall — auf malignen Tumor folgendermaßen angestellt: Es werden 3 peinlichst saubere Röhrchen aufgestellt und numeriert; in das erste kommt kein Substrat, in das zweite eine Spur Normalfibrin, in das dritte eine Spur Carcinomfibrin. Das aus dem abzentrifugierten Blut des zu untersuchenden Patienten erhaltene Serum, das ohne Schaden schwach hämolytisch sein kann, wird in einem Gläschen gesammelt, gut homogen geschüttelt. Aus diesem Gläschen wird mit Präzisionspipette in jedes der 3 Gläschen je 1·0 cm^3 Serum eingefüllt, wobei man die Flüssigkeit senkrecht auf den Boden bzw. das dort befindliche Substrat fallen läßt. Reicht die Serummenge nicht ganz aus, so kann sie noch 2:1 mit *Ringer*-Lösung vor der Verteilung verdünnt werden. Die 3 Gläschen kommen nach leichtem Schütteln in ein mit Glasdeckel verschließbares Standgefäß, in dem sich ein weiteres bis obenhin mit Chloroform gefülltes viertes Gläschen befindet, und das Standgefäß wird dann 10—48 Stunden bei 39—40° C gehalten. Der Abbau hat nach 10 Stunden schon sein Maximum erreicht und verändert sich bis 48 Stunden nicht mehr. Der im Standglas enthaltene Chloroformdampf sichert die Sterilität und ist ohne fördernden oder schädigenden Einfluß.

Nach Ablauf der Bebrütung werden die Gläschen herausgenommen, in jedes wird mit Präzisionspipette 11·0 cm^3 2·5%ige Trichloressigsäure Merck eingefüllt, jedes wird gründlich geschüttelt und nach mindestens 15 Minuten Stehenlassen (bis 24 Stunden finden keine weiteren Zersetzungen statt) vollkommen klar filtriert. Dieses geschieht durch kleine Trichter und kleine saubere Filter in ebensolche Gläschen. Es muß dabei sorgfältigst darauf geachtet werden, daß die ersten Tropfen vollkommen klar sind. Ist dieses nicht der Fall — was sehr selten bei sorgfältiger Arbeit vorkommt —, so wird immer wieder durch das gleiche Filter filtriert. Von den Filtraten werden je 8·0 cm^3 mit Präzisionspipette in Kjeldahl-Kolben übergeführt und mit besten Reagenzien verbrannt. An der von *Fuchs* konstruierten Spezialapparatur wird dann der Stickstoff festgestellt. Der Vergleich der einzelnen Werte ergibt das Resultat der Untersuchung: ist in diesem Falle der Reststickstoffwert von Serum allein gleich dem von Serum + Normalfibrin, so liegt an und für sich schon kein maligner Tumor (und keine Infektionskrankheit) vor. Als weitere Bestätigung wird sich zeigen, daß der Reststickstoffwert von Serum + Carcinomfibrin größer ist als der von Serum allein. Also ist diese „CaR" negativ und außerdem ist der Patient infektionsfrei, d. h. frei von irgendwelcher Infektionskrankheit. Ist dagegen der Reststickstoffwert von Serum kleiner als der von Serum + Normalfibrin, so liegt ein maliger Tumor oder eine Infektionskrankheit vor. Ist nun doch der Wert von Serum + Carcinomfibrin gleich dem von Serum allein, so handelt es sich in diesem Falle um einen malignen Tumor: Normalfibrin wurde abgebaut, Ca-Fibrin nicht. Wird etwa Ca-Fibrin auch noch abgebaut, so liegt irgendeine andere Infektionskrankheit vor, die mittels weiterem Serum und anderen Spezialsubstraten ermittelt werden kann.

Während die eben besprochenen Tatsachen sich nur auf aktive Infektion und Abbau bzw. Nichtabbau bezieht, ist bei Immunität an Stelle des Abbaus, also einer Reststickstoffvermehrung, ein Reststickstoffschwund mit der gleichen Methode nachzuweisen. Dies läßt sich beispielsweise bei latenter Tuberkulose zeigen: der Wert von Serum + Normalfibrin ist kleiner als der von Serum allein, der von Serum mit Tuberkulinsubstrat noch bedeutend kleiner. Es ist also aus dem Serum Reststickstoff verschwunden. Ähnliches ist auch nach Röntgenbestrahlung bei Carcinomen in einzelnen Fällen beobachtet worden.

6. Organismus und Person sind als Objektivitäts- (nicht als Existenz-) Probleme, als wissenschaftliche konstruierte „Umformungsweisen" unmittelbar „gegebener" vorwissenschaftlicher „Wirklichkeit" zu betrachten. Wenn dabei zwei Arten wissenschaftlicher „Einheit" angenommen werden: die wesentliche, wo das Einheitsprinzip zugleich das ist, was sämtliche Inhalte aus sich entfaltet, und die außerwesentliche Einheit, wo das einende Prinzip bloß auf eine summative Ganzheit, nicht auf eine centrale Konstellation führt, wenn in diesem Sinne von nomologischer und ontologischer Begriffsbildung gesprochen wird, so kombiniert der praktische Wissenschaftsbetrieb der Biologie allerdings fast immer diese Einteilungen. Aber Naturbeschreibung ist doch bloß eine Propädeutik der Naturerklärung. Wir kommen im ersteren Fall nur zu einem gewissermaßen zufälligen Nebeneinanderbestand von morphologischen, physikalischen und chemischen Be-

stimmungen, bloß zu katalogartigen Übersichten, z. B. von Reflexbündeln, zum Verzeichnis von Wärme- und Kältepunkten der Haut u. dgl., aber nicht zu Definitionen.

Deshalb muß durch eine generalisierende Überwindung des unmittelbar Gegebenen der kontinuierliche Übergang von der das Leben beschreibenden zu einer das Leben erklärenden Wissenschaft gefunden werden. Der analytischen ist zuletzt die synthetische Darstellung vorzuziehen. Beide schreiten vom Einfachen zum Zusammengesetzten fort. Aber die eine zeichnet uns den Weg, welche die Forschung psychologisch und erkenntnistheoretisch gegangen ist, während in der anderen das Erkannte als fertige Lehre vorgetragen wird. Erstere wie letztere hängen natürlich ebenso wie von unabhängigen Faktoren, auch mit von der menschlichen Organisation ab. Aber die synthetische Methode setzt die wissenschaftliche Arbeit bereits als geleistet voraus und strebt die inhaltslogischen Abhängigkeiten der vollendeten Erkenntnisse auf den präzisesten Ausdruck zu bringen, ohne das Wie der Herkunft zu beachten, schlechthin auf ihre unmittelbare Überzeugungskraft vertrauend. Speziell in der Biologie und Pathologie haben wir uns an ein die ganze Menschenperson umspannendes Gebilde zu halten, mit einer durch Beobachtung und Experiment aufzuklärenden beweglichen inneren Einheit oder mit möglichst wenigen korrelativ voneinander abhängigen Einheiten, als welche das vitale Geschehen auch in seinen Störungen nach aller unendlichen Mannigfaltigkeit auf einen fortlaufenden und sich überall kundgebenden Zug zurückführt. Mit dem Konstellationsbegriff steigt das Naturproblem aus der abstrakten Höhe des Gesetzes herab und nähert sich dem greifbar dinglichen Dasein; jede Art Kraftsystem entspricht ja einem bestimmten Naturgegenstand.

Kann man nun auch die Klinik der Person, wenigstens in Zukunft, mittels einer Ordnung des Tatsachenmaterials durch nomologische Begriffe naturwissenschaftlich bearbeiten, wie es in der Einleitung angedeutet ist? Ich vermag im folgenden noch keine sichere und vollständige Problemlösung zu geben, aber, dank unserer Kenntnis der Kolloide, wenigstens eine definitive Orientierung aus einem Gesichtspunkte und einige tatsächliche Fortschritte sowie Pläne für neue Untersuchungen auf gangbaren Wegen.

7. Als eine Hauptsache müssen wir die angepaßte Fortführung des Lebens betrachten, den auf sich selbst gerichteten, durch Gelenktsein geschützten Lebensprozeß schlechthin („Innenleben"), die Betätigung nach der Umwelt hin steht erst in zweiter Linie. Der biologische Sinn fehlt, wie den Philosophen, bisher auch den Ärzten, vor allem aber der für die biologische Synthese. Wir besitzen eine klinische Terminologie z. B. für Schwindel, Angst, Hunger, aber keine für die letztlich zu grunde liegende Funktion und Funktionsstörung selbst. Unsere Lebensbewegung vollzieht sich in der Ruhe „schweigend" in stationär einförmiger Aktivität. Was aber nicht gefühlt wird, macht unmittelbar keine Worte nötig und braucht keine Ideen. Nur die „Panne", der „Riß" interessieren. Wenn ein Patient z. B. aus einem Ohnmachtsanfall erwacht ist, heißt es auch medizinisch von ihm: da ist „nichts". Das biologische Gleichgewicht verlieren, und dieser Verlust allein, bedeutet etwas Existierendes. Aber jenes „Nichts" muß doch gerade für den Arzt alles bedeuten! Mir selbst

ist immer eindringlicher klar geworden, daß das stationäre Leben ein beständiger Kampf des Organismus ist um die Fortsetzung des Lebens im (dynamischen) Gleichgewicht. Und der Lenker bei dieser Verteidigung kann nicht ein Organsystem, etwa das der nervösen Centra, sein, die in den ökologischen Situationen (Anpassungsnöten) selbst mit am stärksten bedroht erscheinen; es muß etwas Übergeordnetes, immer Daseiendes, objektiv Faßbares sein. Ich finde es in dem, was ich (vgl. u.) vegetative Strömung im Gesamtorganismus nenne. Man muß bei diesem stationären organischen Gleichgewicht unterscheiden: Biostatik, Phylostatik (die Art), Ontostatik (Person), Mesostatik (vegetatives System), Physiostatik (Funktion), Organostatik (Organ) u. s. w.

Es gibt keine durchgreifende quantitative Beziehung zwischen Reizgröße und Reaktion, auch nicht bei der tropistischen. Maßgebend für die Größe (Lebhaftigkeit) der Reaktion ist, daß letzte gemeinsame Strecken einer Anzahl gesondert („mnemisch") bewährter Katalysen zu einem ganzen Cyclus des Verhaltens (nach *Semon* „homophonisch") zusammenwirken. Dieses Zusammenwirken wird durch bestimmte „Signal"- (Orientierungs-) Reize, u. zw. eventuell mit der Zeit wechselnd, bewirkt. Entstanden ist dies daraus, daß die (zwangsweise) Einstellung jedes Sinnesorgans als neuer intranervös sich abspielender Reiz schließlich den Gesamtorganismus ergreift. Ich erinnere an das vermutlich auf 3 Enzymen bestehende Emulsin und die Amygdalinsynthese. Kreuzungsuntersuchungen an Hafer und Weizen haben gezeigt (*Nilsson-Ehle*), daß in vielen Fällen ein Merkmal dem Zusammenwirken einer ganzen Anzahl von qualitativ gleichen, voneinander unabhängigen Genen, von denen jedes einzeln im stande ist, für sich allein z. B. rote Farbe hervorzurufen, seine Entwicklung verdankt. Das Plasma besitzt zugleich diastatisches, lipolytisches und eiweißspaltendes Vermögen; ziemlich gleichgültig ist es, ob hier ein „Grund"-ferment oder 3 biologisch gekoppelte Enzyme vorliegen. Das Zusammenwirken von Enzymen, eventuell mit Reaktionskoppelung, ist nun aber in der ganzen Individualitätsphase ebenso wichtig wie bei der Entwicklung.

Diese, experimentelle und klinische Erfahrungen zusammenfassende, Neuorientierung verlegt den Schwerpunkt der Funktion zunächst in die Peripherie, an den Ort der Stoffwechselbewegung zwischen Zelle und Umgebung, an die Grenzflächen der Plasmastruktur. Das autonome Nervensystem erscheint ursprünglich auch nur als koordiniertes Teilstück eingefügt in ein, Vielheiten lebenswichtiger Faktoren als nicht permutierbare, sondern als geordnete Mannigfaltigkeit umfassendes, vegetatives System. Die jeweilige örtliche Gleichgewichtslage dieses ganzen Systems bestimmt nicht bloß die Richtung, Maß und Geschwindigkeit der specifischen Teilfunktionen des Protoplasten, sondern auch Richtung und Maß der vegetativ-nervösen Erregung (vegetative Strömung). Indem ich bei dem Suchen des zur Lebenserhaltung Notwendigen nach einer Ordnung (Lenkung) des einheitlich steten Flusses der Lebenserscheinungen gliederte und zum besonderen als Wirkliches umbildete, gelangte ich synthetisch zu einer phylogenetisch älteren vegetativen Person des Menschen.

Der vegetativen stelle ich die stammesgeschichtlich jüngere „corticale" Person gegenüber. Unser nächstes klinisches Ziel hat dann eine schärfere Bestimmung dessen zu bilden, was in der

menschlichen Vollperson vegetativ, und was animalisch ist. Man kann nicht einfach sagen, im Schlaf bleibt das Vegetative übrig.

8. Die exakten Wissenschaften ermöglichen immer mehr einen neuen, fruchtbaren Stil des Philosophierens. Die Philosophie verwandelt sich in Einzelforschung an speziellen Problemen im unmittelbaren Zusammenhang mit der Denktechnik der modernen mathematisch-logischen und der physikalischen Methoden. Es frägt sich bloß, inwieweit dieser Neurealismus und der Behaviorismus zum Begriff des Seins und des Geistes, vor allem jedoch zur Erkenntnis des inneren Mechanismus der Lebensvorgänge, eingeschlossen deren Disharmonien, beitragen kann?

Ein ursprüngliches Neutrales aus der vorwissenschaftlichen Erfahrung, noch nicht geistig oder materiell im herkömmlichen Sinn, erweist sich schon als Ordnung gruppierter funktionaler Zusammenhänge. Einige dieser Beziehungselemente konstruieren sich nachträglich als Geist, andere formieren die Vorgänge der Materialität. Und wiederum, je nach dem Zusammenhang jener Teile, machen wir jeweils das eine jener Elemente zum Anteil eines kategorialisch (richtig grammatikalisch) ausgezeichneten Beobachters, das andere wird erkanntes Objekt.

Aus der Tatsache, daß die unmittelbaren (sinnlichen) Wahrnehmungsgegenstände in ihrem Dasein nur von der physiologischen Bedingtheit des Menschen abhängig sind, daß z. B. farbige Flächen nach Schließen der Augen für uns „nicht mehr existieren", kann man nicht folgern, daß alles vor ihnen „nicht wirklich" sei. Es kommt darauf an, was unter Realität eigentlich verstanden wird (Objektivität, nicht Existenz). Auszugehen ist dabei von vorwissenschaftlichen, vorkritischen Gegebenheiten. In einer irrealen Welt könnte wenigstens unsere Vollperson nicht handeln. Dazu kommen Gedächtnistatsachen. Das „reine Selbst" ist selbst erschlossen. Wie sollte ferner die Naturwissenschaft die Zukunft voraus berechnen können? Eine Wissensgesamtheit muß man also anerkennen, die Prüfung der Einzelheiten kann nur gegründet werden auf deren Beziehung zu anderen Einzelheiten (Realismus der Beziehungen, Idealrealismus). Objektivität ist bloß Wissenschaft. Daß Hunger durch etwas gestillt wird, was zunächst nicht im Subjekt ist, wird man nicht bezweifeln, wenn man nicht verhungern will. Ein Dreieck mit zwei rechten Winkeln können wir uns nicht vorstellen u. v. a. Auch in den mathematischen Beziehungen „idealer" Gegenstände liegt somit etwas von unserem Erkennen Unabhängiges vor. Aber ebenso wahr ist, daß wir nur wenig über eine Wirklichkeit wissen können, von der wir selbst gar nichts wissen. Das führt mich darauf, zu betonen, daß Mystik, Metaphysik und Realismus biologisch und nur biologisch begründet sind. Allerdings in einer ethologischen Biologie. Das Wie wird sich aus dem folgenden ergeben. Hier nur soviel.

Naturwissenschaftlich ist der Unterschied zwischen objektiver Übertragung von Außenweltsvorgängen und dem „Bewußtsein" derselben oder der Gegensatz von Bewußtsein und Dasein (besonders des letzteren im Sinne des Anschaulichen und der Vorstellung) kaum durchführbar. Kein mit unseren Methoden greifbarer Bewußtseinsvorgang läßt etwas, was nicht selbst Bewußtseins-

geschehen ist, also z. B. physische Vorgänge, ins Bewußtsein „hinein"treten. Wahrnehmung ist objektiv in Beziehung zum Verhalten unserer Person zu unseren Handlungsmöglichkeiten, ist virtuelle Anpassung, die zur aktuellen übergehen kann. Das wahrnehmende Gehirn der menschlichen Vollperson registriert „kompaßähnlich" die Variationen des Zurückwirkens durch das in den Anpassungsnöten wechselnde Syzygium des Prosopon auf die Umwelt. Es liegt also im Wahrnehmen nichts Hinzugefügtes, sondern etwas Weggenommenes aus der objektiven Welt, eine, den Ansätzen nach, via Cortex cerebri gehende Tätigkeit. Diese Gegenwirkung besteht schließlich im organischen Reflex und dem „Ausdruck". Die Symbolik des letzteren, die Sprache, ist erst das, was der vorliegenden ökologischen Situation, in welche die Person verstrickt ist, zum „dinglichen" Sein verhilft. Aus solchen biologischen Tatsachen heraus hat die Antike (z. B. Anaxagoras) dingliches Sein und Denken, Natur und Geist als identisch bezeichnet. Denken und Begriff sind naturwissenschaftlich bloß adjektivische Inhalte des schon im Vegetativen sich bekundenden Unterscheidens bei der orientierten Angleichung. Dasselbe immanente Ideelle, was deduktiv betrachtet dem „unbestimmten Stoff der Gegenstände" durch Entfaltung seiner Bestimmungen im Sinne von *Aristoteles* die Form gibt, setzt zugleich, induktiv angesehen, auch mit die widerspiegelnde Tätigkeit unserer Organisation. Die Natur „denkt" gewissermaßen nicht wesentlich anders als wir. Das Verbindende ist die ohne unser Zutun vorhandene Gesetzmäßigkeit aller natürlichen Ereignisse und Sachverhalte: Differentialgleichungen, nicht ins Psychische übersetzte physikalische Wellen. Es ist anzustreben, den gesamten Ideengehalt der Natur in ein logisches System zu bringen. So kann das „psycho-physische" Verhalten ein biologisches werden. Empfindung ist dann ein ursprünglich Gemeinsames der später herausdifferenzierten psychischen und physischen Welt, Vorstellungen erklärt der Behaviorismus als leise gesprochene Worte u. s. w.

Die unter- und überhalb des Reflexes wirksame Tiefenperson, von welcher die vegetative und corticale erst Differentiationen sind (vgl. u.), besitzt als geläufigste aller anpassenden Orientierungen das Erlebnis zusammenhängender kompakter, räumlich-zeitlich noch nicht differenzierter Ausgedehntheit, reagierend auf die Beschleunigung seiner stationär bewegten Flüssigkeiten („konkretes Ich"). Leiden wir Schmerzen, würden wir auf dieser primitivsten Stufe das auf uns „Einwirkende" nicht von den Organen, auf welche eingewirkt worden ist, trennen, sondern fühlten bloß eine Veränderung im Empfindungszustand des Körperteiles. Der Urraum hätte nur Schmerzen. Mittels der ausgebildeten Sinnesorgane aber empfängt die Vollperson nicht mehr bloß Schmerzreize, sie nimmt unvermeidlich auch „außerhalb" befindliche „Gegenstände" wahr, „entfernt", räumlich geschieden von ihr. Durch weitere Erfahrung und durch Reflexion ist dies nicht spezieller erklärbar, aber es wird absolut bloß so möglich, daß wir „uns selbst" später mit unserem Leibe „ein Stück Raum und Zeit" erfüllend finden. Nur diese Anpassungsform verschafft uns die Raumanschauung der Vollperson. Die Relativität zwischen unserem und dem Weltraum gibt uns die Möglichkeit des gelingenden „Principium individuationis". Tast- und Bewegungsempfindung treten gleichzeitig auf. „Empfundene" Drucke

verlegen wir (*E. H. Weber*) auch an das äußere Ende eines zwischen unserer Fingerspitze und einen Widerstand leistenden Körper gestemmten Stäbchens, wenn dieses an der Unterlage bewegt ist. Dieser Versuch läßt sich leicht so einrichten, daß wir die Berührung des Stäbchens und eines Tisches deutlich empfinden, wenn wir nämlich das obere Ende des Stäbchens samt dem Finger um das untere Stäbchenende auf dem Tisch in einem Kreisbogen bewegen. Je mehr sich Finger und Stäbchen gemeinschaftlich bewegen, desto deutlicher empfinden wir, daß das Stäbchen den Tisch berührt. Je mehr sich dagegen der Finger auf dem oberen Ende des Stäbchens bewegt und je weniger das Stäbchen selbst an der Bewegung unseres Fingers teilnimmt, desto deutlicher empfindet man, daß unser Finger das obere Ende des Stäbchens berührt. Zur Erklärung nehme ich selbst an, daß hier zwei Systeme von Massen in Betracht zu ziehen sind: unser Körper ohne und unser Körper mit Stäbchen, welche beide das physikalische Prinzip der Erhaltung des Schwerpunkts und der Flächen befolgen sollten. Das Bewegungshindernis trifft jedoch zunächst die Haut, es wird zuvörderst diese das genannte Prinzip nicht erfüllen, und so werden vor allem weiterhin die Körperflüssigkeiten affiziert. So kommt es zu Pressungen, lokalen Beschleunigungen, und diese werden (gehirnlos) als Bewegungsempfindungen gedeutet (also Tast- und Bewegungsempfindung). In allen Lagen, in welche das im Kreis bewegte Stäbchen kommt, findet es Widerstand in einer gewissen Richtung und alle diese Richtungen entsprechen den Radien des zurückgelegten Kreisbogens. Da, wo alle diese Richtungen zusammentreffen, nehmen wir eine Widerstandsleistung des Körpers an, der, weil unbeweglich, vom beweglichen Stäbchen unterschieden wird. Also prälogische Unterscheidung, die instinktive Deutung des unseren „Absichten“ zu grunde gelegten inneren „Druckes“, ursprünglichste dynamische Abhebung des Individuums von der „Umwelt“. Der Urraum schließt Zeitliches ein, nämlich seinen Ursprung, die Aufeinanderfolge der Tastempfindungen. Alles „Streben“ ist die Tendenz zu einem kompensierenden Verhalten gegen Störungen der vegetativen Strömung (vgl. u.). Wir werden im folgenden sehen, daß der kontinuierliche Fluß dieser Strömung immer da ist und sich immer auch bei dynamischen Störungen erhält. Einerseits können wir infolgedessen getrennte Augenblicke kaum unterscheiden, denn diese organisieren sich immer wieder zusammen. Und alle inneren Veränderungen brauchen eine empfundene Zeit des Reifens, während die Außenwelt viel weniger sich verändernd darstellt, bzw. immer wieder als von neuem anfangende Gegenwart. Es wird mir aber immer zweifelhafter, daß wir, wie *Bergson* meint, immer unsere Vergangenheit in die Gegenwart zusammenziehen. Und auch in der Außenwelt (vgl. u.) wird, unableitbar aus dem früher Bestehenden, immer wieder Neues geschaffen. Es ist für uns die erwähnte Persistenz der vegetativen Strömung, deren dynamische (beschleunigende) Störungen die Schöpfung neuer Taten, neuer Formen, neue Veränderungen bedeuten. An der Wurzel sind Raumzeit koordiniert, der Vollperson hat es aber viel Mühe gekostet, die cortical differenzierten „Anschauungsformen“ wieder zu vereinigen (Relativitätstheorie), ein Fortschritt, der auch für die Biologie von eingreifender Bedeutung ist.

9. Die primitivste Form des Nerv-Muskel-Systems (als funktionelle Einheit, System erster Ordnung) ist die Verbindung von Sinnesmuskelzellen durch das Nervennetz (Nervenfasern, Nervenzellen). Das Netz ist Vermittler zwischen der Arbeit des Receptors der Erregung und des Effektors. Die von den Sinnenzellen ausgelöste Erregungsarbeit geht, mit Abnahme, ursprünglich nach allen Seiten. Erfahrungsgemäß ist die der Dynamogenese folgende Muskelbewegung (Lokomotion) eine rhythmische. Man muß sie (im Sinne von *J. Loeb* und *Bethe*) auf das erwähnte Netz und die Sinneszellen beziehen. Die eingetretene Muskelverkürzung wird unter gewissen Bedingungen dauernd (statische Erregung, Tonus). Die Erwerbung von Ganglien (kleine knotenförmige Gebilde, die von Nervenelementen Zellen und Fibrillen enthalten und mit dem Nervennetz durch zellenarme, im wesentlichen aus Fibrillen bestehenden Bahnen verbunden sind [Nerven]) stellt (z. B. bei den Echinodermen) ein herausgeschobenes Quantum nervöser Elemente in zentralisierter Lage dar, welche zunächst (entgegengesetzt *J. Loeb*) der vegetativen Strömung (bzw. der Erregungsleitung) eventuell größeren Widerstand entgegensetzen als das Nervennetz (System zweiter Ordnung).

Der Hautmuskelschlauch der Schnecken entspricht an sich noch der erwähnten primitiven Stufe. Bei Aplysia findet sich ein „Cerebral-“ und ein „Pedal“ganglion; das Pedalganglion reguliert den Tonus im peripheren Nervennetz, das cerebrale setzt die Erregungsschwelle herauf und herab (analog etwa den hypothalamischen Regulationscentren einerseits, den striären Ganglienzellen anderseits bei den Wirbeltieren entsprechend). Beide zusammen bilden den Schlundring. Exstirpation des letzteren bedingt nach *Jordan* dauernd wesentlich gesteigerten Tonus der gesamten Muskulatur, die Lokomotion fällt fort (woran eben der gesteigerte Tonus schuld ist). Nach Exstirpation des Cerebralganglions folgt unaufhörliche, praktisch nie gehemmte Lokomotionsbewegung und wesentlich gesteigerte Erregbarkeit. Daraus geht, was ich und *Zondek* durch unsere Versuche am Blutegel besonders prägnant zeigen konnten, hervor, daß die Ganglien (neben der erwähnten langsameren Verbindung zwischen Sinneszelle und Muskulatur) auch die spezielle Funktion einer quantitativen Regulation des primitiven Nerven-Muskel-Systems, als schützende Hemmung jedes Zuviel an Tonusfang, haben. Zuerst hat *Jordan* auf die Parallele zwischen Tonusregulierung und quantitativer Bewegungsregulierung hingewiesen. Schon *Bethe* betont noch die Tonus-„lösung“ durch das Hautnervensystem.

Dies gilt im Vegetativen und im Animalischen. Nur: im Vegetativen dominiert das Erfolgsorgan, im Animalischen das nervöse Centrum. Im Vegetativen muß die vegetative Strömung, welche direkt vom peripheren Nervennetz und Muskulatur aufgenommen (wie bei tierischen „Bremsmaschinen“: Ciona, Helix, Aplysia) und gespeichert ist, durch „Absaugen“ (Pedalganglion) reguliert werden. Im Animalischen (vorwiegend „Kraftmaschine“) kommt alles auf Chronaxie, den geringeren Widerstand des aus der funktionellen Einheit vor- (heraus-) geschobenen Ganglions und die schnelle Lösbarkeit der Verbindung zwischen verschiedenen Ganglienstufen und den

Ganglien überhaupt an. Aber auch im Animalischen besteht die Wechselwirkung zwischen centralem Repräsentanten und z. B. dem Muskel. Es handelt sich wiederum um geregelte Verschiebung der vegetativen Strömung.

Dadurch wird die Bedeutung des Reizes auf ihr richtiges Maß zurückgeführt. Beim Sipunculus geht die vegetative Strömung im Muskelsack unter Vermittlung des Nervensystems der Funktionseinheit von dem Reizort zum Griff der Bohrmaschine, einer muskulär (durch Dehnung oder Erschlaffung) nicht unterscheidbaren Stelle des Muskelmantels. Dies ist kein Reflex, denn Durchschneiden des Nervenfadens zwischen der Reizstelle und dem Griff hebt die Erregung nicht auf. Bei stärkerem Reiz fließt die vegetative Bewegung vom Griff zurück in alle Muskeln, sie in Contraction versetzend, zum Reizort und darüber hinaus, hin und her zwischen Griff und Stoßapparat (lang anhaltende Bewegungsfolge). Die vegetative Strömung bedingt dynamisch oder (im Sinne von *Jordan*) statisch den Erregungszustand. Statisch ist die vegetative Strömung immer vorhanden, sie wird bloß dynamisch unterbrochen, um dorthin sich zu wenden, wo das Niveau der statischen vegetativen Bewegung „am tiefsten" ist (Erregungsausgleich). Dies entspricht völlig einem physikalischen Geschehen.

10. Gewöhnlich wird davon ausgegangen, daß die Spannung nur der verhinderten Verkürzung entspricht: Die Last müsse dem „Sperreapparat" aufgeladen werden, bevor eine Bewegung ausgeführt werden könne. Ohne äußeren, seine Zusammenziehung hindernden Widerstand vermöge ein Muskel nicht in Spannung zu verharren, die Spannung sei stets nur dem Widerstand gleich. Erfahrungsgemäß besteht aber der wesentliche Unterschied zwischen quergestreiften und glatten Muskeln äußerlich darin, daß die ersteren normalerweise in demselben Augenblick, wo sie oder ihre Nerven gereizt werden, sich kontrahieren (Zuckung, Tetanus) und in Contraction verharren, solange die Reizung erhalten wird. Hört die Reizung auf, erschlafft der quergestreifte Muskel sofort wieder. Die Bewegungen der animalischen Muskeln scheinen also unmittelbar in Abhängigkeit zu stehen von den sie betreffenden Reizen, indem sich auch bloß die Bündel verkürzen, deren Nervenfasern von jenen getroffen werden, um so lange verkürzt (und gespannt) zu bleiben, als sie von ihnen getroffen sind. In allen diesen Beziehungen verhalten sich jedoch die glatten Muskeln anders, teilweise umgekehrt. Sie verkürzen sich erst eine Zeit nach der Reizung, der Reiz kann sogar schon vorüber sein, ehe die Zusammenziehung sichtbar ist. Die erregte Tätigkeit dauert dann aber unter Umständen auch noch lange fort, wenn die Reizung schon aufgehört hat, wobei nicht nur die anfangs gereizten Muskelbündel fortfahren, sich mehr und mehr zusammenziehen, sondern auch andere Bündel in Contraction geraten können. Die glatten Muskeln stehen eben schon in der Norm nicht in so unmittelbarer Abhängigkeit von der ihre Nerven treffenden Reizung wie die quergestreiften, ihre Zusammenziehung ist weder der Dauer, noch der Zahl der von der Erregung ergriffenen Bündel nach an den veranlassenden Reiz gebunden. Durch Versuchsanordnungen, wie die (vgl. o.) von uns verwendeten, kann man nun auch quergestreifte Muskeln zu einer wenigstens teilweise analogen Reaktionsweise zwingen, und auch unter „spontanen" pathologischen Bedingungen beobachten wir Ähnliches.

Zum Verständnis können wir auf Grund unserer heutigen Kenntnisse über den Arbeitsstoffwechsel des Muskels und unserer eigenen Versuche folgendes sagen. Unmittelbar hängt der eigentliche Arbeitsvorgang in seinen oben angeführten äußeren Erscheinungen ab von der latenten Energie des muskulären Systems der Kolloide und Elektrolyte, welche bei der die Muskeltätigkeit vermittelnden Zustandsänderung frei wird. Die aus den Oxydationsreaktionen des tätigen Muskels umgesetzte Energiemenge wird jeweils zum Teil zur Wiederherstellung des ursprünglichen Zustandes der Arbeitsfähigkeit verwendet, u. zw. in Form einer Restitution des physiko-chemischen Systems. Der metastabile Zustand geht durch gewisse Anlässe in Labilität über, aus welchen das System nur durch einen Arbeitsaufwand zum metastabilen Gleichgewicht zurückgeführt werden kann. Zu den wesentlichsten Faktoren der Stabilisierung des letzteren und ihrer Schwankungen gehören die Elektrolyte bzw. die Raumstruktur der Übermoleküle.

Als Quelle der Muskelenergie sind somit die Vorgänge der Erholung anzusehen, welche zugleich Vorbereitung sind. Der den chemischen begleitende physikalische Restitutionsprozeß ist eine katalytische (autokatalytische) Entwicklungsarbeit. Voraussetzung ist die Restitution der Komplexmoleküle. Was man Hemmung (Verzögerung) und Beschleunigung (Förderung) dieses Restitutionsprozesses nennt, ist die Änderung nicht bloß in der Zeiteinheit, sondern im Charakter des Vorgangs nach dem Modell der Autokatalyse (träge, flinke Reaktion). Maßgebend für den Reaktionsablauf nach den beiden Modellen ist, verschieden nach verschiedenen Organen, das Vorwiegen des Katalysators in der Elektrolytkombination. Der Antagonismus zwischen K und Ca äußert sich auch autokatalytisch. Daß die Elektrolytkombination speziell auch den O_2-Verbrauch im vegetativen Muskel (Herz) mit regelt, haben wir und *Arnoldi* gezeigt.

Der für ein isoliertes physisches System charakteristische Zustand des Gleichgewichts (des stationären Geschehens), worin im Gebilde als ganzem die arbeitsfähige Energie jeweils das Minimum geworden ist, kann selbst für denselben Stoff in verschiedener Gestalt hervortreten. Man denke etwa an den Kochsalzkrystall („atomare" Struktur) und an Kochsalzdampf („molekulare" Struktur). Damit, mit dem Krystall, nicht mit chemischen Verbindungen, ist das kolloide Material zu vergleichen. Der (ruhende) quergestreifte Muskel hat eine „natürliche" Länge. Der glatte erscheint in verschiedenen Längen. Die Ursache der Ausübung verschieden großer Kraft auch durch denselben Muskel zu verschiedenen Zeiten bzw. die Arbeitsbereitschaft liegt (viel mehr als in Größenunterschieden der Contraction oder der dem Widerstand proportional angenommenen Spannungen) in der physischen Struktur (der Elastizität) des Muskels. Viel Sauerstoffverbrauch, also lebhafter Stoffwechsel, ist allein nicht maßgebend für die Leistungsfähigkeit des Muskels (Beispiel des Asthenischen). Der Anteil der Restitution beruht zuletzt darauf, daß die organischen Sole mit *Brown*scher Teilchenbewegung eben nicht streng isolierte sind und nicht der Entropie verfallen müssen, sondern ektropistische Faktoren besitzen (vgl. o.). Die Wachstums- (Entwicklungs-) Arbeit hängt nicht bloß vom örtlichen Funktionsreiz, sondern auch vom allgemeinen Lebensgeschehen ab.

Seit *Boekes* Untersuchungen weiß man, daß eine akzessorische (parasympathische) Faser, in die Endplatte des motorischen Nerven im quergestreiften Muskel eindringend, ein kleines Endnetzchen bildet. Die Endplatte des motorischen Nerven bezeichnet eine bloße Phasenverschiedenheit in dem Sinne, daß sie Anlaß gibt zu einer Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit des Erregungsvorgangs (Synapse). Schon dadurch können allerdings gewisse für das Centralnervensystem charakteristische Eigenschaften hervorkommen. Den Charakter des Restitutionsvorgangs aber (nicht bloß seine Geschwindigkeit) ändert (im glatten und im quergestreiften Muskel) ein für sich Reize aufnehmendes System, welches mit dem vegetativen Nerven in Verbindung steht. Diese receptive Substanz gibt gewissen (tonischen) Muskeln ein Verhalten, als ob in ihnen nervöse Zellenelemente enthalten wären (Reizsummation, Bahnung, Hemmung, Tonusfang u. s. w.). Wie sehr allerdings dieses System der Rationierung durch auswärtige Nervenapparate bedarf, beweisen die oben angeführten Versuche. Nur diese autonome receptive Substanz ist der Angriffsort der Muskelgifte und ihrer Antagonismen, der Elektrolyte u. s. w. Durch Gifte und Elektrolyte kann man nie eine Einzelzuckung oder Tetanus des quergestreiften Muskels hervorrufen, ebensowenig eine Steigerung des O_2-Verbrauchs.

Daß im Ermüdungsvorgang viel mehr steckt als eine Erschöpfung des chemischen Stoffbestandes, beweisen meine Versuche ganz direkt. Der quergestreifte Muskel enthält also alles, was im vegetativen sich findet. Aber es hat stammesgeschichtlich etwas hinzubekommen, Zuckung und Tetanus und damit einen neuen Oxydationsmechanismus (vgl. u.), aber auch stärkere Schädigungsmöglichkeiten der kolloiden Struktur. Die Ursache liegt vermutlich auch schon in der speziellen Kolloidstruktur seines Antigens (der contractilen Substanz); aber nicht bloß vom Nervencentrum zum Muskel gerichtet, es besteht vielmehr eine dauernde Wechselbeziehung zwischen Ausgangs- und Endpunkt der vegetativen Bewegung.

Noch beim normalen menschlichen Nerven bei natürlicher Erregung durch das Centrum ist die Frequenz der Erregungswellen abhängig vom Nerv-Muskel-Präparat und vom Centrum. *Piper* zeigte, daß niemals eine neue Erregungswelle im Muskel auftritt, bevor die alte völlig abgelaufen ist, zum Beweis, daß der Muskel auf das Centrum zurückwirkt. Aber mit der größeren Selbständigkeit des nervösen Centrums erfolgt im Animalischen diese Rückwirkung vorwiegend indirekt durch Vermittlung des Hinterwurzelsystems (centripetale Muskelnerven nach *Magnus*). In beiden Fällen bleibt aber grundsätzlich die erwähnte Schaltung bestehen. Dies ist von weittragender Bedeutung. Es ist daraus für die vegetative Strömung ein relatives quantitatives Erhaltenbleiben von Reizung und Arbeitsleistung zu entnehmen. Wo sie im „Fließen", im Hin und Her, auf ein „Hindernis" stößt, vollzieht sie selbst die Schaltung! Das Vegetative ist eben autonomer als das Animalische.

Bisher ist einseitig die „Beherrschung" des Körpers und seiner Organe durch das Nervensystem betont worden, welch letzterem demgemäß allein die centrale Stellung im Organismus beigemessen wurde. Die eigene Periodizität der vegetativen Strömung tritt in der Tat nirgends so

ausgeprägt zu tage wie dort. Wir können die Frequenz der dem Muskel durch seinen motorischen Nerven zugeführten, vom „Willen im Rückenmark“ ausgelösten Reize nicht wesentlich ändern. Der natürliche Muskelton hat stets ungefähr die gleiche Höhe. Ebensowenig sind wir im stande, den sog. willkürlichen Impulsen auch nur annähernd die Intensität maximaler Nerven- oder Muskelreize zu geben. Jedes in Bewegung gesetzte System von Ganglienzellen gibt die aufgefangene vegetative Strömung nicht in unveränderter Form wieder, da haben wir das Prinzip der Synapse. Höhere Stockwerke ganglionärer Centren werden dadurch (durch Regelung gleich Hemmung) zu einer Art von Antagonisten der tieferen. Nirgends läßt sich auch die Überlagerung mehrerer Schwingungsantriebe besser übersehen. Ebenso die Beharrung (der Erregungsrest) im Muskel, den schon *Kühne* (1859) gekannt hat. Nochmals: Auf das Wesentlichste zurückgeführt, bedeutet die Funktion der nervösen Centra eine organische Verteidigung eines stationären Gleichgewichts. Jeder (große) epileptische Anfall, z. B. ein solcher im tiefen Schlaf, beweist die erschreckenden Folgen ihres Ausfalles, wobei der Ausgangspunkt der etwaigen „Aura“ als Ort der auslösenden Erregung gewöhnlich kaum auffindbar ist. Ein Erdbeben macht bei Personen mit nicht „hysterischer Konstitution“ keine Hysterie.

Nicht bloß die Funktionsrichtung bestimmt den Unterschied zwischen Vegetativem und Animalischem. In dem, was zur Fortführung des Lebens selbst dient, was wesentlich durch „innnere“ Bedingungen beherrscht wird, sind alle Organe vegetativ. Wie wir sahen, auch die quergestreifte Muskulatur, z. B. in dem, was den Tonus betrifft. In Perception und Handlung der Vollperson steckt gleichfalls viel Vegetatives. Überall stoßen wir auch auf die „Tiefen“person (vgl. u.).

11. Wollte man praktisch das Konstitutionelle in dem besonderen (angeborenen oder auch erworbenen) Dauerzustand sehen, sofern derselbe vorhersehbare, individuelle oder doch bloß einer Gruppe von Menschen eigentümliche, abweichende Reaktion auf äußere und innere Reize zur Folge hat, muß man, wenn man überhaupt etwas sagen will, doch eine Einschränkung machen. Die nämlich auf den quantitativen Faktor der Erregung bzw. deren Verteilung. Das alte Tonusparadigma, der quergestreifte Muskel, zeigt, daß hierin an sich durchaus nichts Hypothetisches liegt. Am Rückenmarkpräparat erscheint der motorische Effekt wenigstens teilweise entsprechend der Reizintensität. Ganz anders erweist sich der Reaktionsverlauf, wenn z. B. am Rückenmarkstück der vom Gehirn abgetrennte Nucleus ruber noch vorhanden ist. In der Enthirnungsstarre folgt am untersuchten Muskel auf den Reiz der zugehörigen Muskel keine Zuckung, sondern „Haltung“. Zur Reizgröße kommt also ein vom Organismus selbst aufgespeicherter, durch den Reflex bloß geweckter (in diesem Falle positiver, in anderen Fällen negativer) Faktor hinzu. Diese tonussteigernde und tonusverteilende Wirkung des Nucleus ruber kommt z. B. auch bei Paralysis agitans irgendwie zur Geltung, wo doch letzterer selbst vom Krankheitsprozeß nicht direkt ergriffen ist, sondern weil affizierte übergeordnete regulierende Centren im Streifenhügel (Globus pallidus, Nucleus basalis) in ihrer Funktion zurücktreten. Die Klinik muß hier wie oft

anderwärts die überlieferten Tatsachen der Physiologie in logischen Schlüssen weiter verfolgen, bis das unserem besonderen Standpunkt unerläßliche Verständnis gewonnen scheint. Wir müssen mit *G. F. Stahl* die Lehren der Physiologie betreffend den Tonus des quergestreiften Muskels mit den uralten ärztlichen Anschauungen über Tonus und Atonie der Eingeweide, der Haut u. s. w. in Einklang bringen. Wir müssen, entgegen *Stahl* und *Haller*, auch geringe, dauernde unbewußte Erregungen für die willkürliche Muskulatur, wie für das Herz und die Eingeweide seit alters angenommen worden, in Betracht ziehen. Wir müssen mit *Bichat*, und noch weitergehend als dieser, der lebendigen Substanz selbst alles, was mit Contractilität zusammenhängt, zuschreiben und, wie ich es tue, den Kolloidelektrolyten, die räumliche Struktur der Komplexmoleküle und den alle Gewebe durchdringenden Flüssigkeitsstrom unterhalb des Reflexes (Tiefenperson) verantwortlich machen für Turgor und Tonus. Vor allem muß man hierbei die Strecke vom Ende der Arterien bis zum Beginn der Venen berücksichtigen, weil da ebenso der geschlossene Blutkreislauf wie der Gewebsstrom reguliert wird.

Der für das vegetative Bruchstück charakteristische Erregungsausgleich im Erfolgsorgan (vgl. o.) bezieht sich auf einen Sperr- und Bewegungsapparat (Haltung und Zuckung) im Erfolgsorgan. Zur näheren Erklärung verweise ich auf Experimente von *Uexküll* und *Jordan* sowie auf eigene und meiner Mitarbeiter Erfahrungen.

Der zu den Gephyreen gehörende Wurm Sipunculus (vgl. o.) besteht aus einem Ernährungsapparat (Freßtier) und der Arbeitsmaschine (Bohrtier). An letzterem wiederum unterscheidet man den vorderen Stoß- und den hinteren Druckapparat. *Uexküll* schneidet einem Sipunculus den vorgestülpten Rüssel ab und hat nun sozusagen allein den Druckapparat. Er reißt das Bauchmark mit einer Pinzette heraus und bindet dann den Muskelsack an ein Steigrohr. Wird letzteres bis zur Hälfte mit Seewasser gefüllt, mit dem Sack in ein Aquarium getaucht, und versucht man, den Meniscus im Steigrohr mit der Wasseroberfläche in eine Ebene zu bringen, überzeugt man sich bald von dem Mißlingen. Ob das Rohr hoch hinaufgezogen ist, wobei der Muskelsack durch den Binnendruck sich stark dehnt, oder tief eingetaucht ist, wobei der Sack sich verengt und verkürzt, stets zeigt sich im Rohr der gleiche Überdruck. Bei jeder physiologischen Länge balanciert somit die Muskulatur den gleichen Flüssigkeitsdruck. *Uexküll* schließt daraus, daß die Muskeln, unabhängig von ihrer Verkürzung, die Fähigkeit der Sperrung besitzen. Gesonderte Sperrmuskeln (wie man sie beim Seeigel direkt finden kann) fehlen, aber der Sperrapparat ist doch als vorhanden anzunehmen; dies beweist das widerstandslose Nachgeben der Muskulatur beim Versuch, den Überdruck durch Heben des Rohrs zu erhöhen, die Zusammenzieher müssen da frei sein von Erregung, die ganz und gar in dem Sperrmuskel geflossen ist. Beim Herabsetzen des inneren Drucks hingegen (Herabdrücken des Rohrs) beginnen die Muskeln (die Contractoren) sofort sich zusammenzuziehen, sie haben jetzt die Erregung übernommen. *Uexküll* spricht von einem freien Austausch der Erregung zwischen Sperr- und Erregungsapparat, ohne daß das nervöse Centrum (Bauchmark) beteiligt ist, wenn auch hier trotzdem vom Nervensystem die Erregung mit ausgeht. Die

Größe des Druckes, welcher der Muskelschlauch das Gleichgewicht hält und die überschritten werden muß, damit Erschlaffung eintritt (*Uexküll* nennt sie Sperrschwelle), kann durch allgemeine Hautreizung beliebig hoch eingestellt werden. Nach Entfernung des Bauchmarkes ist die Erregung gewissermaßen im Sack gefangen: sie kann nicht abfließen. *Uexküll* reizt die Bohrmaschine (die Retractoren), er öffnet den Rüssel und hat das Gehirn vor sich mit dem vorderen Abschnitt des Bauchmarkes. Sind die Retractoren durch die Reizung in maximale Erregung versetzt (zu Klumpen kontrahiert) und wird nun das ganze centrale System herausgerissen, bleiben sie dauernd aufs äußerste zusammengezogen. Wiederum ist die Erregung gefangen. Nota bene die Erregung der Muskeln kann bei Exstirpation des Bauchmarkes nicht mehr abfließen, sie braucht nicht vom nervösen Centrum zugeführt worden zu sein. Vergehen ganz im allgemeinen kann die muskuläre Erregung doch. Während das Ernährungstier im Sande seine Arbeit verrichtet, sinkt im Bewegungstier mehr und mehr die statische Erregung bis zur völligen Erschlaffung der Muskeln. Das Tier muß erst durch allgemeine Hautreize wieder geladen werden, um seine Bohrbewegungen neu aufnehmen zu können.

Bei manchen Tierformen ist normalerweise die Erregung der Muskulatur wirklich völlig unabhängig vom Centrum. Wenn man bei Helix pomata das Pedalganglion abschneidet, kontrahieren sich die Muskeln der Fußsohle maximal und bleiben in diesem Zustand bis zum Tode. Auch die Nachtschnecke Aplysia verfällt bei Exstirpation des Pedalganglions einer Art von Dauererregung. Nachdem ich und *Zondek* nachgewiesen hatten, daß beim Frosch ein Herzstillstand sowohl im hyper- wie im hypotonischen Herzen, d. h. systolisch und diastolisch durch Ca- bzw. K-Wirkung experimentell erzeugt werden kann, hat *F. H. Lewy* einschlägige Versuche an Aplysien gemacht. Setzt man eine normale Aplysie in Seewasser, das statt des normalen Gehaltes an Ca von 1·605 auf 1000 die 10fache Menge enthält, so sieht man bereits nach wenigen Sekunden, wie das Tier sich übermäßig in die Länge streckt. Besonders Kopf und Hals ragen mächtig hervor, der Kopf mit einer Neigung zur Ventralflexion. Gleich darauf werden die Flügel weit geöffnet und nach einigen kurzen Zuckungen beginnt ein ausgiebiger, regelmäßiger Flügelschlag von etwa 30—40 Schlägen in der Minute. Diese rhythmischen Flügelbewegungen halten wechselnd lange, jedenfalls meist mehrere Minuten, gelegentlich bis zu 20 Minuten und länger an. Gegen Ende dieser Zeit läßt die Schlagfolge nach, und schließlich fällt das Tier mit stark ventral flektiertem Hals und mehr oder weniger geschlossenen oder etwas hängenden Flügeln auf die Seite. Man sieht dann, daß der Fuß stark kontrahiert und tief violett gefärbt ist; die Flügel sind passiv unschwer beweglich und zeigen eine erhöhte Erregbarkeit auf Berührung und für den faradischen Strom. Diese Tiere sondern an der Oberfläche eine große Menge Schleim ab.

Bringt man die Tiere nach etwa 10 Minuten in ein Seewasserbassin zurück, so erholen sie sich sehr schnell und unterscheiden sich kaum von gesunden Tieren. Wenn man jedoch den Versuch in der angegebenen Weise mehrfach wiederholt, wenn man also z. B. an 3 oder 4 aufeinanderfolgenden Tagen oder auch mit mehrtätigem Abstand die Tiere für 10 Minuten in das stark Ca-haltige Wasser bringt, so verlieren die Tiere stark an Formhaltung. Manchmal sind die

Tiere bereits beim zweiten auf 20 Minuten ausgedehnten Versuch völlig schlaff. Das Tier als Ganzes, in geringerem Grade auch die Flügel und Bauchhaut als solche, werden schlapp. Das Tier selbst verliert z. B. in 6 Tagen von 370 auf 120 *g* an Gewicht. In diesem Zustande wird das Tier auch im Seewasserbassin zunehmend unruhig und neigt dazu, beim geringsten Anlaß mit großen Schlägen durch das ganze Bassin zu rudern.

Wir sehen also, daß Aplysien nach mehrtägiger, kurzdauernder Behandlung mit stark Ca-haltigem Seewasser sich etwa so verhalten, wie das *Jordan* von Tieren nach Zerstörung des Cerebralganglion zeigt. Doppelseitige Zerstörung der Buccalganglien führt, besonders deutlich bei Aplysia punctata, auch zu einer weitgehenden Erschlaffung mit Neigung zu Schwimmbewegungen. Nach der *Uexküll*schen Anschauung, wonach das Cerebralganglion den höheren Receptoren wie Auge und Witterungsorgan einen Einfluß auf das Muskelsystem ermöglicht, ist eine veränderte Einstellung des Cerebralganglions nach Wegfall der durch das Buccalganglion zugeführten Reize wohl verständlich.

Jordan erwähnt auch bereits, daß solche Tiere stark an Gewicht verlieren. Die eben beschriebenen Tiere nehmen oft schon wenige Stunden nach operativer oder chemischer Behandlung 10—20 *g* ab. Bei bestimmter Versuchsanordnung kann man direkt beobachten, wie die Tiere durch ihre Kloake größere Mengen Flüssigkeit entleeren. Der Gewichtsverlust ist also in erster Reihe ein Wasserverlust, wobei die Flüssigkeit aus der Leibeshöhle und aus den Geweben (Muskeln) stammt.

Die gleiche Wirkung wie der Aufenthalt an Ca-haltigem Seewasser hat die Einspritzung von 1—2 cm^3 20%iger Lösung von $CaCl_2$ in die Bauchhöhle, u. zw. scheint diese am schnellsten zu wirken, wenn die Injektion durch den Kopffuß in die Gegend der großen Ganglien erfolgt. Die Lösung muß frisch bereitet sein. Die so erzielte Wirkung klingt verhältnismäßig schnell wieder ab, wahrscheinlich durch Ausscheidung in das umgebende Seewasser. Anderseits ist die Wirkung insofern eine reinere, als der Aufenthalt in stark Ca-haltigem Seewasser anscheinend schon nach kurzer Zeit auf die Atmung ungünstig einwirkt. Ein Apparat zur Durchlüftung stand *Lewy* nicht zur Verfügung.

Setzt man eine normale Aplysie in ein Seewasserbassin, das die 10fache Menge K enthält wie in der Norm, also ca. 8 auf 1000, so ergibt sich ein Bild, das man als das Gegenstück zu dem eben beschriebenen auffassen kann. Das Tier setzt sich sofort mit dem Fuß fest, schlägt die Flügel eng zusammen, plustert sich auf und nimmt etwa die Gestalt einer Kugel oder eines Ellipsoids an. Beim Betasten fühlt es sich prall elastisch an, die Oberfläche der Bauchhaut ist leicht gerunzelt. Der Fuß erscheint, wenn man das Tier von der Unterlage ablöst, besonders in den vorderen Teilen stark evertiert und hellgelblich gefärbt. Kopf und Hals sind eingezogen, klein und weisen eine Neigung zu Dorsalflexion auf. Die Kiemen waren vielfach stark aufgebläht. Die Flügel sind konsistent, nicht leicht erregbar, nur sehr schwer aus ihrer Ruhelage zu entfernen. Versucht man die Flügel mit einem feinen Glashäkchen aufzuklappen, sieht man, daß sie sich sofort wieder übereinander verschieben, während sie in Ca dauernd die Neigung haben, sich wenigstens am Rand nach außen zu evertieren. In dieser zusammengezogenen Stellung bleibt das Tier un-

verändert sitzen und saugt sich, vom Boden abgehoben, sofort wieder mit dem Fuß an. Nach einigen (10—15) Minuten entleert es den Tintenbeutel. Auch diese Tiere wurden täglich 10—15 Minuten in K-Seewasser-Lösung gehalten, in der Zwischenzeit im großen Seewasserbassin belassen. Bei keinem dieser Tiere trat ein Gewichtsverlust ein.

Es bestand eine größere Neigung zu Formhaltung, zu parallelostatischer Konsistenz mittleren Grades. Ebenso ließ die K-Wirkung durch Injektion in die Leibeshöhle hervorrufen (Einspritzung von 2 cm^3 einer 10%igen Kle-Lösung). Die Wirkung ist viel stärker als die von CaCl. Bringt man ein frisch im K zusammengerolltes Tier in Ca, fängt es sofort mit dem Flügelschlagen an. Behandlung mit Ca hat somit ähnlichen Effekt wie die Entfernung des Cerebral-, die mit K denselben wie die Entfernung beider Pedalganglien.

Im menschlichen Organismus zeigen, wie ich an anderer Stelle ausgeführt habe, besonders zwei Beispiele das Verhalten des (vegetativen) Erregungsausgleichs bzw. das Vorwiegen des Erfolgsorgans: die aktive Füllung der Lungen mit Blut und das Herz.

12. Das Animalische ist vorwiegend „Kraftmaschine" nach außen. Die Aufgabe der Energiegewinnung hierfür verrichten, im Gegensatz zu der Enzymgruppe der Hydrolasen, deren vitale Leistung im Auf- und Abbau von hochmolekularen Bestandteilen des Protoplasmas ohne wesentliche Energieänderung besteht, im allgemeinen die Enzyme der Oxydation. Die hier zu grunde liegenden Prozesse sind Gärung und innere Atmung, die mir selbst heute noch nicht völlig aufgeklärt scheinen.

Die Oxydation, wird gewöhnlich angenommen, vollzieht sich im Körper auf zwei Wegen. Erstlich in Form der korrelativen Oxydation und Reduktion, wobei sauerstoffreichen organischen Verbindungen ihr Sauerstoff entzogen und an oxydable Kohlenstoffverbindungen abgegeben wird. Geschieht dies an ein und demselben chemischen Individuum, spricht man von intramolekulärer Oxydation. Ein Beispiel dieser Art von oxydativen Vorgängen sind die verschiedenen Gärungen des Traubenzuckers. Oder die oxydative Umsetzung beruht einmal auf Übertragung des freien Luftsauerstoffes, ein anderes Mal auf der des im Wassermolekül gebundenen Sauerstoffes an die organischen Stoffe (Aerooxydasen, Oxydoredukasen). Im letzteren Fall kann neben der Aktivierung des Wassersauerstoffes der mitaktivierte Wasserstoff gleichzeitig reduzieren. Endlich sind noch die Wasserstoffsuperoxyde unter Freiwerden von sauerstoffaktivierenden Katalasen in lebenden Geweben verbreitet. Das chemische Objekt der langsamen Verbrennung bei der inneren Atmung ist Kohlenstoff, Wasserstoff und Schwefel. Dieselben Mittel des Organismus, die Oxydation fördern, sind gleichzeitig auch die (chemischen) Temperaturregulatoren, indem sie geeignet zusammenwirken.

Ein Paradigma für korrelative Oxydations- und Reduktionsvorgänge und für gekoppelte Systeme ist der oxydative Abbau des Traubenzuckers. *Neuberg* fand, daß Brenztraubensäure durch Hefe decarboxyliert, also vergoren wird, und daß hierbei, neben CO_2, noch Acetaldehyd mitentsteht. Das wirksame Ferment (Carboxylase) ist nach *Neuberg* auch an der Alkoholgärung beteiligt, da Acetaldehyd ständig unter den Gärprodukten des Zuckers auffindbar ist. Der

Weg vom Aldehyd zum Alkohol ist ein Reduktionsvorgang, es ist H erforderlich, Wasser liefert den erforderlichen Sauerstoff (Oxydoreduktion durch den hydroklastischen Prozeß (vgl. u.). Die Zuckergärung ist nicht ausschließlich ein dissimilatorischer Prozeß, die einzelnen Zwischenprodukte sind sicherlich Ausgangsstoffe für Eiweiß- und Fettbausteine, wenn auch quantitativ im entwickelten tierischen Organismus die Energiebeschaffung im Vordergrund steht. Im ursprünglichen Vegetativen aber (Beispiel: Hefe) genügen Zucker, Ammon- und andere anorganische Nährsalze bzw. der N einer Aminosäure zur Synthese des Leibes, während das Animalische eine ganze Reihe fertiger Aminosäuren hierzu nötig hat. Schon in den höheren Pflanzen verläuft aber die Atmung aërob, wobei schließlich CO_2 und Wasser als Endprodukte resultieren. Die Oxydasen lassen sich durch die Kälte eliminieren, dann vollziehen auch die höheren Pflanzen die Alkoholgärung. Der äußere Sauerstoff muß aus dem molekularen O_2 der Luft bzw. aus seiner Bindung im Wasser aktiviert werden. Ausschlaggebend ist erstlich nasse und trockene Autoxydation unter Wirkung von Metallen als Aktivatoren, wobei die Bildung von Peroxyden nach Art des Wasserstoffsuperoxyds bzw. anderer leicht oxydabler Körper (Autoxydatoren) die Grundlage bildet. Das Peroxyd reagiert mit dem schwer oxydablen „Acceptor“ unter Abgabe von Atomsauerstoff. Ein Katalysator wird der Autoxydator, der seinen ganzen aufgenommenen Sauerstoff abzugeben vermag und dabei vollständig regeneriert wird. Ein Metallsalz, z. B. Ferrosulfat im chemischen System $H_2O_2 + FeSO_4$, interveniert als sekundärer Katalysator, indem die Abgabe des Sauerstoffs seitens des Wasserstoffsuperoxyds beschleunigt wird (Oxygenasen und Peroxydasen). Der zweitmögliche Fall, die Aktivierung des Sauerstoffs im Wassermolekül, wobei der freiwerdende Wasserstoff Reduktion bewirken kann, findet ein Vorbild in der Oxydation rein chemischer Systeme, z. B. von Aldehyden, bei Anwesenheit und in Gegenwart einer katalytischen Oberfläche (*Windaus*).

Analoge Vorgänge von korrelativer Oxydoreduktion, durch die Elemente des Wassers bedingt, spielen nun auch die Hauptrolle bei der Atmung und bei der speziellen Form der Atmung, welche als Gärung bezeichnet wurde. Bei der tierischen Atmung, wo Zucker bis zu CO_2 und Wasser oxydiert wird, wird nach *Palladin* bei der Oxydoreduktion durch Wasser der Sauerstoff des letzteren zur Verbrennung verwendet, der gleichzeitig entbundene Wasserstoff wird (mehr oder weniger vollständig) durch besondere Acceptoren unter Reduktion gebunden. Bei der Gärung treten Wasserstoffacceptoren, Produkte der Zuckerspaltung selbst ein. Das Calorienverhältnis in den beiden letzteren Fällen steht im Verhältnis von 709 zu 57. Im zweiten Falle (Gärung) findet sonach eine weit geringere Ausnützung der organischen Substanz als Brennstoff statt. Beiden vitalen Prozessen ist ein anaërobes Stadium gemeinsam, in welchem ausschließlich Wasser als Oxydationsmittel fungiert. Wichtiger ist beide Male die Oxydoreaktion durch von außen herantretendes Wasser. Unterschiede entstehen durch die Specificität der Acceptoren des H bzw. durch eventuelles Fehlen derselben. Der Luftsauerstoff hätte bloß den an die Acceptoren getretenen Wasserstoff direkt zu Wasser zu oxydieren (aërober Teil der Atmung).

Es ist vielleicht vorteilhaft, Oxydationsmittel der chemischen Analyse, Permanganat, Jod, zum Vergleich heranzuziehen; letzteres wirkt auch reduzierend auf stark oxydierende Verbindungen, z. B. Permanganat. Beide Male handelt es sich um Ionenreaktionen. Die oxydierende Wirkung des Kaliumpermanganats hängt nicht allein von dessen Konzentration ab. Das Oxydationspotential wird nämlich durch die Wasserstoffkonzentration bedingt. Die Oxydationswirkung des Permanganats nimmt stark mit der Wasserstoffionenkonzentration zu. *Kolthoff* nimmt für das Oxydationspotential folgende Beziehung an:

$$E = \varepsilon_0 + \frac{0{\cdot}058}{5} \log \frac{[M'\ 4]}{M''} \cdot [H^{\cdot}]^8$$

Mangano-Ion vermag Permanganat zu reduzieren unter Bildung 3wertiger Mangani-Ionen und Braunstein. In saurer Lösung erfolgt diese Reaktion langsamer. Verwickelt wird der Vorgang dadurch, daß in Wirklichkeit nicht bloß das Oxydationspotential des Permanganats, sondern auch das Reduktionspotential der oxydierbaren Substanz maßgebend wird. Hydrazin z. B. wird in alkalischem Medium glatt zu N und Wasser oxydiert, während in saurer Lösung verschiedene Endprodukte gebildet werden.

Viele Oxydationsreaktionen sind nicht reversibel. Dies gilt gerade für organische Substanzen, welche unter günstigen Umständen vollkommen zu Kohlensäure und Wasser abgebaut werden. Bei Behandlung von Kaliumjodid mit Permanganat in saurer Lösung wird das Jodid zu Jod oxydiert; in Gegenwart von Cyanwasserstoff entsteht farbloses Jodcyan.

In der Jodometrie ist die Reaktion $J_2 + 2e \rightleftarrows 2\,J'$ vollkommen umkehrbar. Eine Substanz mit niedrigerem Oxydationspotential als Jod wird von diesem oxydiert (z. B. Thiosulfat). Umgekehrt wirkt Jodion reduzierend auf starke Oxydationsmittel.

Weil die meisten Oxydations-Reduktionsreaktionen reversibel und die Oxydationspotentiale oft von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig sind, konnten in verschiedenen Fällen Bedingungen ausfindig gemacht werden, unter welchen eine niedere Oxydationsstufe eines Elements und unter welchen die höhere Stufe jodometrisch sich bestimmen läßt. Das Oxydationspotential einer Jod-Jodidlösung selbst wird praktisch vom P_H in saurer Lösung wenig beeinflußt; hingegen nimmt dasjenige der sauerstoffhaltigen oxydierenden Anionen (z. B. Permanganat) sehr stark mit dem Säuregrad zu. Man sucht bei jodometrischer Bestimmung gerade diejenigen Verhältnisse einzuhalten, unter denen die reversiblen Gleichgewichte praktisch quantitativ nach der einen oder anderen Seite verschoben liegen. Die Reaktion zwischen Ferrieisen und Jodid z. B. ist umkehrbar. Behandelt man eine Ferrolösung mit Jod, wird nur ein geringer Teil zu Ferrieisen oxydiert. Fängt man aber auf dem Wege der Komplexbildung die Ferriionen durch gewisse Zusätze ab, gelingt es auch, Ferro quantitativ zu Ferri zu oxydieren, z. B. Ferroeisen in warmer essigsaurer Lösung zu bestimmen. Aber Ferroion in Begleitung der Komplexwirkung wirkt intensiv reduzierend und unterliegt deshalb stark der Luftoxydation. Die jodometrischen Reaktionen gehen nicht immer momentan vor sich. Und Jodidion wird auch vom Luftsauerstoff oxydiert, und um so schneller, je saurer die Lösung ist. Sehr starke Störungen verursacht auch in Spuren vorhandenes Nitrit, das durch Jodid reduziert wird:

$NO'_2 + J' + 2H^{\cdot} \rightarrow NO + {}^1/_2 J_2 + H_2O$. NO bildet aber sofort mit dem Luftsauerstoff höhere Stickoxyde, die erneut mit Jodid in Reaktion treten, und so geht der Kreislauf fort.

Die animalische Oxydation erfordert das Eingreifen des Luftsauerstoffes (im Hämoglobin transportiert) und einen Reaktionskreislauf (Reversibilität). Ich zweifle nicht, daß die Natur, über die in dieser Richtung schon ersonnenen Modelle hinaus, Mittel in Anwendung bringt, welche der chemischen Analyse entsprechen.

Für die vegetativen Erfolgsorgane des Tierkörpers haben ich und *S. G. Zondek* nachgewiesen, daß K- und Ca-Ionen die protoplasmatischen Grenzflächen veranlassen, H- und OH-Ionen abzudissoziieren, u. zw. in folgender Weise: Calciumübergewicht verursacht die Abdissoziation von H-Ionen, als Ausdruck von Umladung der Membranen, welche mit der funktionellen Leistung in Korrelativität steht. Die Abtrennung des Dispersionsmittels (Wasser) und dessen Bewegung speziell im Erfolgsorgan habe ich verständlich zu machen gesucht aus den Beziehungen zwischen dem vitalen dispersen System (Kolloid) und der elektrischen Energie (Elektroosmose). Entscheidend für die Einstellung verschiedener Wassergleichgewichte (Absorption, Festhalten, Abgabe von Konvektions- und Hydrationswasser) bedeutet ebenfalls das Vorhandensein eines Übergewichtes der einen oder anderen Elektrolytkombination K/Ca. Diese Korrelativität (Antagonismus) reguliert neben dem Wasserspiegel in der Zelle gleichzeitig auch deren Permeabilität für Salze, Zucker u. s. w.

Nach allem ist die Atmungsform des vegetativen Bruchstückes des tierischen Protoplasten, im Zusammenhang mit Wasserverschiebung (Turgorbewegung), die Aktivierung des Sauerstoffs im Wassermolekül. *Arnoldi* hat in meinem Laboratorium gefunden, daß Ca den O_2-Verbrauch, z. B. des isolierten Froschherzens, erhöht, K ihn herabsetzt. Natriumcarbonat, die schnellst funktionierende Pufferung des Blutes, indem sie die im Gewebe entstandenen sauren Produkte (H-Ionen) fortschafft, steigert erheblich Sauerstoffaufnahme und Systolie. Am Animalischen hingegen kommt die Autoxydation unter Wirkung von Metallen (Eisen) als Aktivatoren hinzu, wobei, wie oben geschildert, der Luftsauerstoff unter Bildung von Peroxyden aktiviert wird. Wenn man entblutete und zerquetschte vegetative Muskeln (z. B. Darm) mit physiologischer Kochsalzlösung auszieht und die ausgepreßte neutrale Flüssigkeit bis 58° C erwärmt, tritt entschieden sauere Reaktion nicht auf. Auch der glatte Muskel erstarrt. Er entwickelt nur ganz geringe Mengen von Säure, viel weniger als der quergestreifte. Ob sich Milchsäure bei der Tätigkeit entwickelt, ist nicht genau festgestellt, jedenfalls nur geringgradiger (ähnlich dem roten quergestreiften Muskel).

13. Während das Vegetative speziell mit dem Erregungsausgleich arbeitet, ist das Animalische mehr den „äußeren" Dingen zugewendet. Das Neencephalon enthält hierzu zwei schützende Mechanismen: erstens denjenigen einer zeitweiligen Schließung der Leitungsbahnen zwischen den Erscheinungen der Außenwelt und den Reaktionen des Organismus auf diese, zweitens über den bereits besprochenen Ursinn hinaus einen Apparat von weiteren Analysatoren der Umwelt. Der Mechanismus zeitweiliger Verbindung (*Pawlows*

„bedingter" Reflex) führt allerdings gleichfalls Außenwelterscheinungen über in organische Tätigkeit. Aber vielfach bleiben jene scheinbar indifferent, unverwandelbar. Die unzähligen, mannigfaltigen äußeren Einwirkungen sind dann „entfernte" richtende Signale unseres Verhaltens. Die Centra des Neencephalon müssen durch ihre besondere Chronaxie dafür und zu ihrer prompten Vereinigung und Trennung geeignet sein. Bei der Unmöglichkeit, die kolossale Menge dieser Verbindungen fortdauern zu lassen, ist dem geringen Widerstand gegen die Vereinigung auch die gegen ihre Trennbarkeit wesentlich. Die Veränderlichkeit dient der Variabilität der Handlung. Uns muß also besonders beschäftigen der „Kampf" zwischen den verschiedenen bedingten Reflexen, die unter Hereinziehung bloß der die gegenwärtige Handlung fördernden Hysteresen und die Ausschließung der anderen bei der vorgenommenen „Wahl". Ebenso die fortwährenden Hemmungen. Die charakteristischen Phänomene, zwischen welchen ein Gleichgewicht herzustellen ist, betreffen also Erlöschen und Wiederaufleben, sowie Hemmung der bedingten Reflexe. Der Tendenz der animalischen Person zur Bildung einer unbeschränkten Zahl neuer Reaktionsweisen hält eine ständige Unterdrückung solcher das Gleichgewicht. Es handelt sich ferner darum, daß, gleichgültig durch welches Sinnesorgan, z. B. die sexuelle Erregung, die auf die ganze Person irradiert, ausgelöst wird, ihre Wirkung auf die Gonaden stets die gleiche bleibt. Ich möchte nun aber hier erstens darauf hinweisen, daß, soll der Reiz sich nicht ohne merkbare Wirkung zerstreuen, für den Augenblick im Nervenmuskelsystem ein in starker vegetativer Strömung befindlicher Herd vorhanden sein muß. Zu diesem „erregten" Herd findet dann der Reiz den Weg und von ihm weiter zum betreffenden Organe. Ohne eine bipolare, zwischen Cortex und Erfolgsorgan wirkende vegetative Bewegung wäre der Vorgang mysteriös. Zweitens betone ich, daß der Wahrnehmungsprozeß hier, wie auch sonst, von einer positiven motorischen Reaktion begleitet ist. Das Versuchstier (Hund) hält, wie in eigenen einschlägigen Versuchen auch ich stets gesehen, die Augen unausgesetzt auf den Schirm gerichtet; erscheint der Freßsignalreiz, macht es einen frohen Satz u. s. w. Nichterwartete Reize werden mit Winseln abgelehnt.

Der zweitangeführte animalische Mechanismus, die Analysatoren (Sinnesorgane), zerlegen die Reizkonstellation in Einzelheiten und ziehen diese (teilweise) auch zusammen. Bisher bestand, wie *Pawlow* mit Recht beklagt, die Sinnesphysiologie größtenteils aus physikalischem und aus „subjektivem" Material. Aber die Fähigkeit, die eigenen Wahrnehmungen innerlich zu begleiten und zu deuten, dadurch vielleicht auch die Handlungen zu beeinflussen (Bewußtsein nach *Galenos*), gehört nicht zum Wesen des Verhaltens, bzw. der Gnosien und Praxien (im *Edinger*schen Sinne). Diese sind der objektiven Forschung (wiederum ist gerade *Pawlows* Verfahren hier ein ausgezeichnetes Mittel) vollkommen zugänglich. An dieser Stelle interessiert uns am meisten der Grad der Zerlegung der Außenwelt. Die Analyse im bedingten Reflex erfolgt stufenweise. Vorerst tritt der Analysator mit seinem gröberen Teil in Aktion; erst später gelangen die feinsten und kleinsten Teile zur Wirksamkeit. Die Differenzierung kommt

durch „Dämpfung“ der übrigen Teile des Analysators, außer einem ganz bestimmten, zustande. Coffein z. B., welches das Gleichgewicht zwischen Erregungs- und Hemmungsprozeß zu gunsten des ersteren schädigt, hebt die ausgearbeitete Differenzierung (Sehen) auf.

14. Es ist schon darauf hingewiesen worden, daß das vegetative Bruchstück und das animalische ein Ursprüngliches, Gemeinsames enthalten. Der „Stoff“, den wir also auf zwei phylogenetischen Stufen abgrenzbar vorfinden, ist ein Neutrales, aus dem beides, das Vegetative und das Animalische, heraus differenziert wird. Dieses überragende neutrale Prinzip außerhalb des Reflexes nannte ich „Tiefen“person mit dem „Instinktiven“ als Urkraft. Auf diese letztere müssen wir immer wieder zurückkommen, wenn wir das Konstitutionelle und das Charakterologische physikalisch, d. h. aus der fundamentalsten unter den gegenwärtig existierenden Wissenschaften, erfassen wollen. Die Tiefenperson fordert die ökologische Betrachtung, also diejenige des „Verhaltens“, schlechthin heraus. Woraus wir die Welt bestehen lassen, ist zuletzt weder geistig noch materiell; beides bauen wir gleichfalls auf einem gemeinsamen neutralen „Vorfahr“ und auf ein „Zwischending“ auf. Es sind dieselben „Erfahrungs“elemente, die, durch ihre gegenseitigen Beziehungen, in verschiedenen Zusammenhängen geordnet, einmal physisch, andere Male psychisch genannt werden. Wichtig ist noch, daß das „Subjekt“, der „Träger“ der Erfahrung, ökologisch gesehen, wechselt mit dem „Objekt“.

Wenn wir als Vollperson nur Beziehungen zwischen Dingen als Wirklichkeit „erkennen“ können (*Mach, Poincaré, Einstein*), also auf dem Boden eines allgemeinen Relativismus stehen, haben wir es, auch in der Biologie, mit Prinzipien des Ausgleichs, der Lenkung (Richtung) und Verschiebung (im Sinne von *M. Schwickerath*) zu tun. Wie findet dies nun seinen Ausdruck im vegetativen und animalischen System und wie in der Tiefenperson, wie in der Konstitution und wie im Charakter?

Bezüglich der ersteren leitet uns morphologisch der protoplasmatische Zusammenhang, die funktionelle Einheit eines festen Verbandes (*Boeke*), wobei der Zellbegriff in den Hintergrund tritt. Die Erfolgsorgane sind plasmatische Syncytien, in denen (vgl. o.) ein nervöser Faktor teilweise schon darin steckt. Von dieser veränderten Auffassung mikroskopischer Gestalt gelangen wir zu einer physiko-chemischen bzw. kolloidchemischen Beschaffenheit (Struktur und Metastruktur) der lebendigen Substanz. Der Protoplast ist ein Grenzflächensystem. Die Grenzflächen sind der Sitz von (mechanischen und elektrischen) Potentialsprüngen, die sich aus den Beziehungen der Bestandteile des vegetativen Systems ergeben. Die Korrelativität zwischen den genannten Potentialen und dem oxydativen Chemismus, wobei die einen die Regulatoren des anderen sind und vice versa, bringen es unmittelbar zum Ausdruck, daß eine vegetativvitale Erscheinung, z. B. der Herzschlag, sich mechanisch (in der Herzkurve) sehr gleichförmig verhält, obschon physikalisch und kolloidchemisch, etwa bioelektrisch beurteilt, der Vorgang sehr verschieden sich erweist. In einschlägigen Anpassungen bekundet sich direkt das Konstitutionelle.

Wir haben gesehen, daß das Protoplasma aus einer Mischung verschiedener kolloider Lösungen besteht. Von homogenen Flüssigkeiten unterscheiden sich

diese kolloiden dadurch, daß sie Gemische darstellen von nur teilweise ineinander löslichen Flüssigkeiten. Für sehr viele Zellgeschehnisse gelten nun dieselben Gesetzmäßigkeiten wie für die Umwandlungsbedingungen und Zustände kolloidaler Lösungen. Wir haben hier ganz allgemein zwei Zustände, den löslichen (Sol) und den unlöslichen (Gel). Ersteres führt, aber nur unter bestimmten Bedingungen, suspendierte (in *Brown*scher Bewegung befindliche) Partikelchen. Die von Teilchen freie Mikrostruktur der hydratisierten Gallerten (Gele) besteht in Waben, Netzen, Fibrillen, deren Zwischenräume aus Dispersionsmittel und wenig Kolloid bestehende Flüssigkeit enthalten. Der Grad der Hydratation (der Quellung), worauf sich vor allem die Lebensfunktionen stützen, wird von der Menge von gebundenen H- und OH-Ionen bestimmt. Die Gewebe bestehen aus durch Grenzflächen abgeteilten Einzelsystemen, so daß in einem Protoplasma gleichzeitig Katalysen durch H- und Hydroxylionen möglich sind. Bei der Umwandlung von Solen in Gele kommt es unter Umständen zur äußerlichen Trennung der Gallerte von der Lösungsflüssigkeit (vgl. o.). Für diese Dynamik der kolloiden Lösungen kommen vor allem drei funktional verbundene untrennbare Grunderscheinungen in Betracht: Veränderung des Dispersitätsgrades, i. e. der specifischen Oberfläche des Dispersoids, ferner der Oberflächenspannung der specifischen Oberflächeneinheit. Die Korrelativität dieser Zustandsänderungen steht im Mittelpunkt des kolloid-chemischen Problems: das willkürliche Herausgreifen einer Veränderungsart als primärer ist untunlich. Die Wasseraufnahme (Hydratation, Solvatation) entwickelt Quellungswärme und läßt elektrische Potentiale entstehen in Form einer Aufladung der Teilchen. Darin steckt das Wesen der Biokatalyse bzw. der Fermentvorgänge (vgl. o.). Eine entscheidende Rolle spielt dabei die Reversibilität. Dadurch kommt eine Mannigfaltigkeit an Reaktionsfähigkeiten zu stande, wie sie den molekular- und iondispersen Systemen als Endpunkten der Dispersitätserhöhung abgeht.

Die Bestandteile des vegetativen Systems sind: Wasser, der Salzelektrolyt (die korrelativ wirkende Iontenkombination), Puffer, molekulare und komplexe Gewebsbausteine (Antigene, Kolloidelektrolyte), Katalysatoren (Enzyme, Antifermente, Hormone), gewisse endo- und exogene Gifte.

Zusammengehalten wird das vegetative System durch das Striatum, welches Beziehungen hat: 1. zum extrapyramidalen System, 2. zum vegetativen System in unserem Sinne. Anatomisch setzt sich der Streifenhügel zusammen aus zwei morphologisch und genetisch zu trennenden Abteilungen. Der äußere Teil, der Nucleus caudatus und das Putamen, die beide als das Neostriatum zusammengefaßt werden, ähnelt in seinem Bau der Hirnrinde. Man denke zum funktionellen Vergleich an das Stirnhirn als Koagitationscentrum der corticalen Felder. Dem Neostriatum gegenüber wird der medial anschließende markreiche und gefäßarme Bezirk des Globus pallidus als Palaeostriatum bezeichnet. Während das Neostriatum zum Endhirn gehört, entsteht das Palaeostriatum wahrscheinlich aus dem Zwischenhirn. Vor dem stammesgeschichtlichen Auftreten der Hirnrinde ist der Streifenhügel das höchste lenkende Organ des Nervensystems. Während der Globus pallidus eine größere Reihe abführender Bahnen besitzt, haben die Riesenzellen des Neostriatums kurze Axone, welche

bereits im Globus pallidus enden. Nach experimentellen ebenso wie nach klinischen Erfahrungen erfolgt, auch noch beim Menschen, die Innervation des striären Apparats direkt nur in verschwindendem Maße von der Rinde, sondern, via Thalamus opticus, nur indirekt. Ein Hauptanteil der Impulse geht dem Streifenhügel zu von der Haut, den Muskeln, Gelenken und Bändern, in geringerem Maße von den inneren Organen auf dem Wege über die spinocerebellaren Bahnen, das Kleinhirn und vom Thalamus opticus, um sich im roten Kern in die Motilität der quergestreiften, im Hypothalamus bzw. dem vegetativen Oblongatakern für die Funktion der glatten Muskulatur und der Drüsen umzusetzen. Das Lenkende liegt hier darin, daß das Kleinhirn, auf dessen großer Oberfläche die sensiblen Reize gesammelt werden, als Akkumulator (Sensibilisator) verstärkend und der Streifenhügel, als Verteiler, gleichzeitig die Rolle eines Widerstandes spielt. Das Eingreifen vegetativer Apparate ist ursprünglich automatisch. Erst mit dem Auftreten der motorischen Rindenbahn ist die Möglichkeit zu reflektorischem und „spontanem" Handeln geschaffen.

Das (Pflanzen und Tieren gemeinsame) Vegetative erhält geregelt, ganzheitsbezogen, die organische Gestaltung, die Zusammenarbeit der Stoffwechselfunktionen und die in Eins zusammengefaßte Perception und Dynamogenese. Die herkömmlich einzeln herausgehobenen Regulationsmechanismen äußern sich im Wärmehaushalt, in der Wasserbewegung im Körper eingeschlossen die Trennung von phasischem Wasser und die Hydroklase, das Verhalten der Elektrolyte, den Kohlenhydrat-, Eiweiß-, Fettstoffwechsel, die Sexualität, Blutdruck und Vasomotilität, in den Sekretionen, der extrapyramidalen Innervation sowie in dem Tonus und dem nutritiven Verhalten der quergestreiften Muskeln. Es wäre ganz verkehrt, die Verschiedenheiten des vegetativen Verhaltens einseitig auf die erwähnten nervösen Centren zu beziehen. Schon die Symptomatologie weist uns darauf hin, im Gegenteil zunächst immer vom Erfolgsorgan auszugehen. Ich habe dies immer betont, aber bisher bloß bei *Ganter* einen Nachfolger gefunden. Die übliche klinische Terminologie ist uneinheitlich (vgl. das einleitend Gesagte). Jede krankhafte Abweichung ist, wie die Norm, ganzheitsbezogen. Am stärksten kommt dies zum Ausdruck z. B. physiologisch bei Wachen und Schlaf und pathologisch bei der vegetativen (vagischen und sympathischen) Labilität. Nur ist nie anzunehmen, daß die Person jemals in toto antagonistisch nach einer Richtung verzerrt ist! Es gehört zum Wesen der Person, daß jede betonte Erregung eines Teilsystems von dem symbiotischen Ausgleich der übrigen Teile des Körpers gefolgt ist. Die Nachbilder im Sinne von *E. R. Jaensch* und von *W. Jaensch* haben eine große Bedeutung. Aber der „basedowoide" Typus z. B. ist ebenso uneinheitlich, wie „Vagotonie" und „Sympathicotonie". Acetonitril kann (*Reid Hunt, G. v. Bergmann*) sehr wohl ein Reagens auf Schilddrüsensubstanz („Basedowjodin") darstellen, aber es müßte erst eine ganz spezielle Theorie des Morbus Basedowii vollends nachgewiesen sein, daß man darauf einen kausal isolierten vegetativen Typus in seinen ersten Anfängen aufbauen könnte. Auch der Morbus Basedowii ist klinisch-ätiologisch nichts ganz Einheitliches.

Vegetative und Corticalperson stehen in einem korrelativen, zum Teil auch antagonistischen Verhältnis. Sie sind klinisch gegeneinander abzugrenzen.

Immerhin bleibt die vegetative, als primitive unter dem Einfluß von Centren stehende Abspaltung aus der Tiefenperson, der Kern der Persönlichkeit.

Die Folgeerscheinungen der Gegenwart der Erbeinheiten im genotypischen System ist mit den durch Enzyme hervorgerufenen Wirkungen vergleichbar. Vielleicht bildet dieses System überhaupt eine Konstellation von Katalysatoren. Fermentkombinationen, allerdings viel einfacherer Art, welche Synthesen in einer bestimmten Reihenfolge vollziehen, kennt die Chemie bereits längere Zeit. Ich erinnere wiederum an das Emulsin. Wie speziell schon in der Ontogenese ist aber das Zusammenwirken von Enzymen in der ganzen Individualitätsphase höchst wichtig, nicht bloß bei der Erneuerung des Lebens (Regeneration u. s. w.), sondern auch für die anderen vitalen Leistungen. Da wie dort handelt es sich um Ketten aneinander sich anschließender Reaktionen, welche in ganz bestimmter Reihenfolge cyclisch durchlaufen werden müssen.

Es ist also kaum zu bezweifeln, daß Enzymwirkung nicht bloß die Bildung von chemischen Stoffen zur Folge hat, sondern zunächst auch eine komplexe anatomische Gestalt erzeugen kann (Enzyme als Werkzeuge der Formbildung im Protoplasma). Diese letztere umfaßt die Formen der Eibefruchtung und aller Gewebsrestitution bis zur funktionellen Hypertrophie. Bei jeder Leistung im Organismus gibt es einen funktionellen „Partialtod“ (im Sinne von *Weigert*) und die korrigierende Wiederherstellung. Alle einschlägigen Umwandlungen sind der rückläufigen Eidifferenzierung vergleichbar.

Die Fermentkolloide, z. B. der neutralisierte saure Trockenhefeauszug, weisen Wandlungen der Aktivität auf (Zu- und Abnahme), abhängig von Vergröberung oder Steigerung des Dispersitätsgrades, so daß die Form der Zeitumsatzkurven wellenförmig wird. Maßgebend ist hierbei wiederum vor allem die Wasserstoffionenkonzentration der Fermentsysteme: Kaliumchloridzusatz bringt (*Abderhalden, Fodor*) die Teilchenzahl bei zunehmender Konzentration zum Sinken, nach meinen und *Zondeks* Untersuchungen infolge von OH-Abdissoziation, während Lauge (OH) Dispersitätserhöhung bzw. Reaktivierung bewirkt. Ein und dieselbe Fermentmenge hat somit verschiedene Aktivität je nach der Wasserstoffionenkonzentration und der korrelativen Hydratation. Die Oberfläche wird im Protoplasten jeweils unter Einwirkung des Dispersionsmittels (der Diätflüssigkeit) erst erzeugt. Die Dispersionsfähigkeit bzw. die Ladefähigkeit (die Ionisation in An- und Wasserstoffionen) bewirkt, daß diese Systeme als Molekularverbindungen sich den ionogenen Systemen von vornherein stark nähern. Die Teilchen verdanken ihre schwach negative Ladung der schon erwähnten, von mir und *Zondek* nachgewiesenen Abdissoziation von H-Ionen, z. B. infolge von auf das Kolloid einwirkendem Ca. Dieser fermentative Vorgang bildet, wie gleichfalls bereits erwähnt, durch seinen das Wasser aktivierenden Charakter den Kernpunkt des protoplasmatischen Geschehens und der Oxydoreduktionen im vegetativen System. Der Zustand des größtmöglichen „Enhydrons“ (*Fodor*) ist der optimale.

15. Indem ökologische (ethologische) Fragestellungen in den Mittelpunkt gestellt werden, sei hier davon ausgegangen, daß zwischen hochdifferenzierten

Organismen und den primitiven Lebensformen kein Unterschied der prinzipiellen vitalen Vorgänge angenommen werden kann. Das Alkoholferment z. B. ist ein endocellulares Enzym, das unter bestimmten Verhältnissen aus dem Protoplasma der Hefezellen gewonnen werden kann. Das eigentlich vitale Element ist aber die Hefezelle, nicht bloß als Erzeugerin der Zymase, die einmal entstanden, ihre Wirkungen nach ihren Gesetzen ausübt. Mit einer solchen Annahme wäre auf die biologische Betrachtung der Gärungsprozesse verzichtet, und weder das Material noch die Spaltungsprodukte hätten für den Zellenaufbau etwas zu bedeuten. Demgegenüber ist jedoch schon der von *Nägeli* ausgesprochene ökologische Gedanke ausschlaggebend geworden: Die Gärtätigkeit des Pilzes befördert dessen Eigenwachstum und benachteiligt dasjenige von anderen. Die Aussaat von Hefe in einer gezuckerten Faulflüssigkeit genügt, um den störenden Einfluß der Hefe nachzuweisen. Die Spaltung solcher Verbindungen, wie des Zuckers, hat nicht bloß die Funktion einer direkten Umformung von Wärme für die energetischen Bedürfnisse der lebendigen Substanz. Bedürfnis ist eben etwas Ökologisches. Fertige Fermente treten als solche hervor, sobald es auf ihre Verwendung in einer Anpassungsreaktion ankommt. Und darin liegt nichts Mystisches. Das „Bedürfnis“ ist damit, befreit von Psychismen, auf die Verstrickung des Subjekts als eines bloß exponierenden Faktors in eine ökologische Situation zurückgeführt. Insbesondere für alle organischen Reproduktionsvorgänge, aber auch für alle Anpassungsreaktionen läßt sich zeigen, daß die Funktionsexponenten des Lebendigen (Art, Artexemplar) stets unter einem zusammenhängenden simultanen Erregungskomplex stehen, der als solcher „engraphisch“ (hysteretisch) wirkt, worauf dann schon ein Teil der ursprünglich gegebenen Konstellation denselben Effekt hat, wie einst die ganze. Die Perceptionen „kämpfen“ (vgl. o.) um die Person: ekphorisch kommt es jeweils zu einer Voranstellung einer bestimmten vegetativen Teilströmung. Die Faktoren der unbelebten und belebten Umwelt liefern unentbehrliche vitale Spannungen. Auch hier scheint aller Psychismus ausgeschaltet.

In den Erregungen, wie sie aus den gewöhnlichsten Innen- und Außenreizen stammen, liegt allem Verhalten unserer eigenen Innenwelt jeweils zuletzt die Rolle einer Dissoziation der Materie zu grunde (vgl. o.). Ungeachtet der früher vermeinten absoluten Stabilität der Atomgebäude vollzieht jede Reizung oszillierende Gleichgewichtszustände von Dematerialisation und Wiedermaterialisation. Alle Tier- und Pflanzenzellen enthalten z. B. Kalium als zum Funktionieren unentbehrliches Element in nichtionogener und ionogener Bindung an das komplexe Antigen. Der Muskel besitzt ca. 3% K; im Blutplasma ist freies diffusibles K enthalten. Unter dem Reizanstoß vollzieht sich nun zunächst ein teilweiser Übergang der nichtionogenen Bindung des K in beweglich ionogene Gruppen, also eine Dissoziation der komplexen Eiweißmoleküle u. s. w. in der lebendigen Substanz, und das mineralische Enzym bahnt oder hemmt, daran anschließend, die Wiederherstellung. Gerade diesem gelenkten Wiederaufzug der „Materialität“ des „Über“moleküls, der gestaltlichen Struktur in dem allerweitesten Spielraum des aufbauenden serialen vitalen Geschehens, gebührt vor allem das medizinische Interesse.

Die Übertragung des aktiv aufbauenden organischen Prinzips wird durch lokalisierte Polaritäten und durch die Lenkungsmöglichkeiten der inner- und außergeweblich direkt nachweisbaren Plasmaströmung vermittelt. Letztere ist es, die sich zusammen mit der ersteren (vgl. u.) auswirkt in einer Technik, wenn man will, in einer Kunst, welche, je nach der Stufenhöhe der Lebewesen, Hysterese (Mneme) zurückläßt, Entwicklung und Wachstum einschließt, die erwähnte Voranstellung bestimmter Perceptionen und das „Streben" nach Ablauf und Aufzug, Bindung und Freiheitsgrade durch gekoppelte Schwingungen, sog. Instinkt- und Intelligenzäußerungen, „Heterogonie der Zwecke", „schöpferische Resultanten" im Verhalten, und dies alles in zwei Richtungen, dem Vegetativen und Animalischen auseinanderstrebend. Das Zymbelkraut z. B. hebt, ohne Gehirn zu haben, Blätter und Blüten der Sonne entgegen. Nach dem Ausblühen aber wird eine Bewegung ausgeführt, wobei feuchte, dunkle Spalten aufgesucht werden, in denen die Samen der Fruchtkapseln günstige Keimungsbedingungen finden: „instinktive" Wahlfähigkeit, Heterogonie der Zwecke, scheinbar Seelenhaftes.

Wie ist nun speziell die vegetative Strömung, ihrem Anpassungscharakter nach, eingeordnet in das Umweltgeschehen? Sie ist erstlich auch selbst ein Ganzes. In den Sinnesapparaten sind ja (vgl. o.) allerdings besondere Analysatoren gegeben. Aber vor dem verändernden Erlebnis ist die vegetative Gesamtbewegung schon vorhanden, und sie erhält sich auch mehr oder weniger in der Veränderung. Nicht nur gehört z. B. die Arbeit der visuellen Perception und motorischer Apparat des Auges, sich gegenseitig vom Anfang an bedingend, völlig zusammen. Man kann (vgl. u.) wohl den Bewegungsansätzen der vegetativen Gesamtströmung, etwa je nach den vorhandenen komplexen Antigenen in den einzelnen nervösen Fasergruppen und Fasern, specifisch (indviduell) verschiedene Lebenseigenschaften zuschreiben, die jeweils zur Person zusammengeklebt und immer wieder gelöst werden. Die corticale Person, welche uns Standpunkte und Dimensionen verschafft, ist sicher (bis zu einem gewissen Grade) zerlegbar, hier haben die variierbaren Assoziationen Geltung. Für die vom Striatum zusammengehaltene Tiefenperson jedoch enthalten alle Erlebnisse zunächst strenggenommen den gleichen Sachverhalt, nur der Nominismus hält sie (in den zu vereinigenden Ausdrucksleistungen des Denkens und der Sprache) sinngebend auseinander. Die Voranstellung eines der vielen möglichen Bewegungsansätze unter der Konkurrenz der verschiedenen Perceptionen um die Synthese: vegetative Strömung bekundet sich im grunde nur in ein und derselben, durch positive und negative Reaktion objektiv gekennzeichnete Unterschiedsempfindlichkeit. Ein Beispiel mag dies verdeutlichen. *Kreidl* setzte Garnelen nach der Häutung, bei welcher sie die Statolithen verlieren, auf Eisenstaub, den er später in der Cyste auch wirklich wiederfand. Er wirkte nun auf die eisernen Statolithen mit dem Elektromagneten ein: der Krebs drehte sich vom Magneten fort! Es konkurrieren dann nämlich Magnet- und Schwerereiz. Die Resultante der Reizung greift zwischen unten und seitlich, also schräg von unten an. Auf Grund seiner Organisation reagiert der Krebs auf den Schwerereiz so, daß er sich aufrecht dazu stellt. Die Dorsoventralachse des Krebses fällt in die Reizrichtung. Das Tier steht daher schließlich schief,

es „flieht“ den Magneten, obwohl, ja weil es ihm in dem gesamten momentanen Reizkomplex gehorcht. Beim Menschen würden besonders auch mnemische Empfindungen mitspielen. Die behauptete Ganzheit der vegetativen Bewegung schließt übrigens natürlich nicht ein, daß diese überall im Organismus gleich beschaffen ist. Es gibt Ausbrüche aus der Tiefe, z. B. unter dem Einfluß der Hormone, in der Erotik; es gibt Zusammenbrüche aus reeller, nicht bloß als „Minderheit“ gefühlter Ursache.

Die vegetative Strömung ist also in der Diätflüssigkeit und innergeweblich stationär immer da. Herz- und Atemrhythmus bleiben (bei Blutentziehung) bis zuletzt. Die vegetative Bewegung wird nur dynamisch unterbrochen, um sich dorthin zu wenden, wo das Niveau der Strömung momentan am tiefsten steht. Jeder von den eine Gleichgewichtsstörung bedeutenden Voranstellungen liegt somit eine Tendenz zu grunde zum Verwirklichen eines Ansatzes der Bewegung, zum Ablauf der Erregung. Ursprünglich entspricht dies völlig einem physikalischen Geschehen. Beim Sipunculus z. B. kann man da noch nicht einmal an Reflex denken, denn die Durchschneidung des Nervenfadens hebt im Muskelmantel die Erregung nicht auf. Auch in der Psychologie sprechen *Lipps* u. a. vom „Streben“ des „Vorgestellten“, als wirklich zu erscheinen, welches Streben aber Hemmungen erleidet. Die Gegentendenz bleibe unbewußt. Jede Vorstellung wäre also ein beschränktes Streben zum vollen Erleben, eine „Intention“, aber bemerkenswerterweise wird auch schon hier ein Gleichgewicht der (freiwillig ablaufenden) Bewegungsansätze angenommen.

Das sog. Durst„centrum“ ist in Wirklichkeit ein regulierendes Centrum der Wasserbewegung im Körper. „Durst“ (als Trieb) ist eine psychistische Deutung des unruhigen, schwer zu hemmenden cyclischen Verhaltens des Trinkens u. s. w., wenn das Wasser als phasisches im Organismus um einen gewissen Betrag abgenommen hat, direkter gesprochen: einseitig gelenkte Dynamogenese durch einen physiologischen Zustand der in ihren Ansätzen variablen, vegetativen Strömung. Die gegenwärtig so viel diskutierten Triebe entsprechen objektiv einem unruhigen Verhalten, das stets in einem dafür typischen Cyclus sich ausdrückt.

Dazu noch folgendes Beispiel: Setzt man auf die Scheibe der Zentrifugalmaschine eine Taube und dreht jene (von oben gesehen) wie den Uhrzeiger, fängt das Tier an, sich in entgegengesetztem Sinn zu drehen. Bei rascherer Drehung wird bloß der Kopf entgegengesetzt dem Uhrzeiger verdreht: Kompensation der aufgedrungenen Bewegung des Körpers bzw. der Körperflüssigkeit (speziell vielleicht der Bogengänge des Ohrlabyrinthes), gleichgewichtserhaltende Bewegungstendenzen. Bei noch größerer Geschwindigkeit neigt sich die Taube gegen die Achse zu und streckt den äußeren Flügel gegen die Wand des Glassturzes, der über die Scheibe gestellt ist. Psychologisch entspräche dies der „Vorstellung“, daß die Lage des Behälters eine schiefe ist. Wird (nach wenigen Minuten) plötzlich angehalten, beginnt das Versuchstier krampfhafte Bewegungen und Umdrehungen in demselben Sinne, in welchem es in Rotation versetzt war: für uns Menschen Ausdruck der Vorstellung einer gewaltsamen Gegendrehung. Die befreite Taube weist in ihrem Benehmen das Bild einer an den

Bogengängen operierten auf. Also: Die vegetative Strömung bzw. deren Beschleunigung ist der Tätigkeitslenker, die Sinnesorgane sind bloß ihre Diener.

Auch „Motive" sind für die Ganzheit der vegetativen Strömung mit ihren vielen und variablen Ansätzen etwas bloß Hinzu„gedeutetes". Zum Beweise führe ich die suggerierten posthypnotischen Handlungen an. Ganz im allgemeinen sind überdies gerade diejenigen Handlungen „freie", welche ohne Überlegung aus der Tiefe kommen. Das anpassende vitale Verhalten ist tropistisch oder reizverwertend. Die menschliche Tiefenperson ist der Erde verhaftet und gleichzeitig das Kind der Sonne. Die Schwerkraft wird durch die Lichtorientierung einfach kompensiert. Der Gonochorismus und der Dimorphismus der Geschlechter schafft nicht bloß Zeugungsmöglichkeiten, sondern auch die Brutpflege. Wo steckt die natürliche Wurzel von alledem?

16. Die Bedeutung eines im Tatsachenbestande des Lebens überall zutage tretenden Lenkungsvermögens ist nicht zu verkennen. Naturwissenschaftlich kommt es nicht an auf Kausalität oder Entelechie, sondern auf die eindeutige Bestimmung auch alles organischen Geschehens durch gesetzliche Regelung. Die lebendige Ordnung sehen wir nun nicht schlechthin gleiche Wirkungen auf gleiche Ursachen hervorbringen, sondern auf recht verschiedene Ursachen Wirkungen von gattungsmäßiger Ähnlichkeit, nämlich die jedesmalige Ingangsetzung der Person selbst bei allen Entwicklungsvorgängen und Funktionen. Das vitale Lenkungsvermögen befreit uns von mancherlei äußeren und inneren Einwirkungen. Ernstlich jedoch ist sie nur eine Ordnung mit bestimmten Freiheitsgraden, wie sie auch die Physik der gekoppelten Systeme kennt.

Aber das Leben, diese specifisch lenkende Übertragung, schafft trotz der Beschränkung durch die Materialkonstanten viel reichlicher als die anorganische Welt Aufzug, Neues.

Weder Materie im gewöhnlichen Sinn noch Energie besitzen eigene Lenkung oder Bestimmung. Wenn hingegen eine Eichel die Lebensmöglichkeit für Wälder von Eichbäumen bis zu Generationen ohne Ende in sich trägt, ist das nicht so, als ob bloß, entsprechend dem Erhaltungsprinzip, etwas von einem Ding zum anderen überginge.

Kraft in Bewegung „leistet Arbeit" und „überträgt Energie". Eine Kraft in Ruhe jedoch, ein statischer Spannungszustand, wie ihn z. B. eine Wasserscheide erfährt, leistet weder Arbeit, noch wird Energie übertragen. Und doch lenkt die Wasserscheide jeden Wassertropfen nach der Donau oder dem Rhein. Die kolloiden protoplasmatischen Grenzflächen werden durch elektrische Ladung vielfach solche Wasserscheiden. Eine ruhende Schiene „führt" den von einer Lokomotive vorwärtsbewegten Zug, jedoch nur, indem sie eine Kraft ausübt, senkrecht zur Richtung der Bewegung. Sie leistet keine Arbeit, erleidet aber eine gleiche entgegengesetzte Reaktion.

Leben und Kosmos verfügen aber noch über eine ganz andere Führung, ich habe sie Koagitation genannt, deren bestimmendes kombiniertes Moment keiner solchen Reaktion mehr unterliegt, die aber trotzdem physikalische Eigenschaften, gerade z. B. für neue vitale Aufzugserscheinungen (Entwick-

lungen) verwenden kann. Von Kausalität sollte, streng genommen, nur dort gesprochen werden, wo die Größe der Ursache als Größe der Wirkung fortbesteht (Causa aequat effectum), wo das Prinzip der kleinsten Wirkung mit einordnender dynamischer Gesetzmäßigkeit der schlechthin umkehrbaren Prozesse herrscht (Gravitationserscheinungen, mechanische und elektrische Schwingungen, akustische, elektromagnetische Wellen). Es gibt aber daneben auch irreversible physikalische Vorgänge, wie Wärme, elektrische Leitung, Reibung, Diffusion, die chemischen, mit merklicher Geschwindigkeit verlaufenden Reaktionen, welchen der zweite Hauptsatz der Wärmetheorie einen abbauenden entropischen Verlauf vorschreibt. Die Entropie wächst mit der Wahrscheinlichkeit eines Zustandes, wenn eine geordnet molar schwingende Bewegung einer zunehmenden molekularen Unordnung nahekommt, wie etwa brandende Wasserwellen. Von grundlegender Wichtigkeit ist allerdings, daß kosmisch und vor allem im Lebendigen hiervon jedoch Ausnahmen möglich sind.

Schon der eine Pulvermenge entzündende Funke ist sonach sensu strictiori nicht „Ursache". Der Magnetisierungsprozeß erzeugt keine magnetischen Kraftlinien im zuvor „trägen" Stahl. Präexistent vorhanden, aber ungeordnet und klein, werden die Kraftlinien „geweckt", erweitert. Bereits hier handelt es sich um Kollokationen. Die Auslösungen einer Koagitation von Ursachen, einer Zusammenordnung der gegebenen Anfangsgrößen, im Sinne von *R. Mayer,* ist unbedingt erfahrungsgemäß. Alles, was z. B. periodisch ist, macht den Spielraum, die Serie der „legislativen Idee" aus. Die Bezeichnung Co-agitation wählte ich mit Vorbedacht. Es handelt sich um Zusammenbringen mit dem Vorbehalt, das Trennen ins Verbinden einzuschließen. Im Mittelpunkt steht das Widerspruchsvolle in der Entwicklung. Jede Stufe solcher bewegter Entwicklung ist bloß Durchgang. Nichts Einzelnes kann sich dauernd absondern und festlegen. Die in dieser Erfahrung wurzelnden Ideen sind zugleich die Subjekt und Objekt betreffenden adäquaten höchsten Begriffe. Was im gesonderten Sein aufgehoben wird, bleibt als ein Moment der nächsten Stufe erhalten. Überall in der einschlägigen Mannigfaltigkeit läßt sich dieselbe Tatsache wieder erfahren. Ist vorerst z. B. die geradlinige Fortpflanzung des Lichtes erfaßt, stören uns Brechung und Beugung. Ein Brechungsexponent genügt nicht, vergrößert die Helligkeit, bewirkt aber gegebenenfalls auch Verdunkelung. Trotz all dieser Vielfältigkeit erhält sich jedoch ein Spielraum der „serialen" Idee, welche sich überall in der Tatsache der räumlich-zeitlichen Periodizität des Lichtes und dessen von dem Stoff und der Periode abhängigen Fortpflanzungsgeschwindigkeit ausdrückt. Wollen wir alle Einzeltatsachen in einem Gedankenprozeß, aus Serien eben die Idee nachbilden, müssen wir uns allerdings auf gekürzte Anweisungen beschränken, die Tatsachen ohne Anspruch auf Vollständigkeit nur dem wesentlichen Bedürfnis entsprechend darstellen. Änderungen der Kollokation, z. B. in Aufzugsphänomenen (Beispiel: organische Entwicklung, Regeneration), sind als Folge unmittelbar vorangegangener Kollokation zu betrachten. In dieser Abfolge der Koagitationen liegt das Gesetz aller Evolution.

Der Organismus im Lichte der Ökologie hat Teil an den Koagitationen der Umwelt und gibt sie „nachschaffend" („spiegelnd") zurück. Daher die

Harmonie zwischen den Denkgesetzen und der objektiven Welt: Denken ist selbst auch nur coagitare. Die Idee ist Entwicklung im allgemeinen Wortsinn. Die Widerstände, welche zu überwinden sind, werden hierzu in einer konkreten Welt, kombiniert und zusammenwirkend, die der Idee entsprechenden Gestalten als letzte Resultate. Was die Psychologen Seele nennen, könnte nur zu den Gliedern der Eigenentwicklung des Ideellen gehören. Sie kann nicht körperfremd neben dem Organismus, sondern als das Äußere „gewahrender", nach außen hin handelnder Organismus leben. Das tierisch Leibliche ist retardierendes Gewicht. Beispiel ist: Gleichung der Parabel — gezeichnete Parabel. Der religiös Gestimmte kann sagen: nicht wir handeln, sondern Gott naturhaft aus uns!

Versenken wir impressionistisch uns in den Strom der Alltagserfahrung, in die Einzelheiten der Umwelt. Die Dinge befinden sich nicht im Gleichgewicht, oder, Gleichgewichte sind bloß vorübergehender Art. Jedes Ding, von seiner Negation, seiner Auflösung verfolgt, ist in unablässiger Bewegung nach einem Künftigen, das an die Stelle des Jetzigen tritt. Alles ist vorläufig, ganz, wie es der berühmten Intuition von *Proclus* und *Hegel* entspricht. Ein aus allen Dingen herausgelöstes Ding ist überhaupt nicht mehr konkret, sondern schon ein Abstraktum, das dem Andrang der Umwelt nicht standhält. Sie überwältigt aber auch uns Menschen selbst. Wir erkennen: die ganze Wahrheit über irgendeine Sache ist mehr als die Sache selbst. Ebenso unsere belebte Umgebung. Unfälle geistiger, sittlicher Art stören unser Gleichgewicht auch von daher (Familien-, bürgerliches, Berufsleben). Unsere religiösen Haltungen werden wankend, wissenschaftliche Systeme weichen Erschütterungen. Alle diese Neugestalten sind begründet in auf- und absteigenden Kollokationen, in der Welt und in uns.

Die Koagitationen spannen Energie aus, geordnet, gerichtet, aber gewöhnlich sinkend, sich auflösend, gebunden an den Determinismus der Materialität. Die Beschaffenheit des Wirklichen ist „Tendenz", nämlich Richtungsänderung oder Beschleunigung, u. zw. — vielfach kombiniert — gelenkt nach zwei entgegengesetzten Richtungen: Abbau und Aufbau (über Umbau). Auch in der Biologie bilden (vgl. o.) das Prinzip von der Erhaltung der Energie und die auf Grund der Wahrscheinlichkeit definierte Vermehrung der Entropie Schicksalsfragen.

Die Überführung z. B. von Wärme tieferer in solche von höherer Temperatur erfordert gewöhnlich eine kompensierende Vorrichtung, wie etwa eine *Linde*sche Kältemaschine. Es geschieht, auch im Organismus, zunächst immer das unter den gegebenen Gleichgewichtsbedingungen Wahrscheinliche, und läuft ab bis zu einem wahren oder falschen Gleichgewicht.

Aber die tatsächlichen Schwankungen um die Gleichgewichtslage in abgeschlossenen physikalischen Systemen (vgl. o.), vor allem auch in den mikroskopischen Enklaven der lebendigen Substanz, mit in *Brown*scher Teilchenbewegung befindlichen Fermentsolen, überführen, besonders durch das hinzukommende wechselnde Auftreten elektrischer positiver und negativer oder periodisch wiederholter Kationenladung, sowie vielleicht durch Lichtproduktion scheinbar völlig irreversible, u. zw. in verschiedenem Maße, in teilweise reversible, gegen Schwerkraft, osmotischen Druck u. s. w. Arbeit leistenden Prozesse.

Die Anschauung von *Bergson* und *Auerbach,* daß das Leben schlechthin die Organisation sei, welche die Welt sich zum einsinnigen Kampf gegen die Energieentwertung geschaffen habe, ist freilich nicht aufrecht zu erhalten. Entwicklung mit Aufzugserscheinunngen weist die unbelebte Materie ebenfalls auf, und auch das Leben zerstreut Energie. Aber doch sind gerade die lebendigen Gebilde unter der Herrschaft einer Abfolge ordnender Koagitationen im Interesse der Erhaltung beständiger physiologischer Arbeitsbereitschaft, der Wiederherstellung von Tätigkeitsstoffen und von funktionellen Strukturen, der Entwicklung durch ein Gegenspiel der Fermente ganz besonders ausgestattet im ektropischen Sinne für Steigerung der Reversibilität und für Aufzug.

Herbert Spencer sah das Wesen aller, besonders auch der organischen Entwicklung in einer Integration der Materie, begleitet von Dissipation der Bewegung, während welcher die Materie fortschreitet von unbegrenzter, zusammenhangloser Homogenität zu zusammenhängender Heterogenität, wobei auch die zurückgehaltene Bewegung einer analogen Umwandlung unterliegt. Aber eine so eng definierte Differentiation ist vom weltanschaulichen Standpunkt mindestens nicht der g a n z e Fortschritt der organischen Entwicklung. Die wahrhafte Höherentwicklung, wie ich sie denke, muß, eventuell mit unserem wissenschaftlichen Zutun, die Disharmonien speziell der menschlichen Natur verringern und, nach dem vollständigen Durchlaufen des menschlichen Lebenscyclus, ein physiologisches Alter und den natürlichen Tod sichern. Die hochdifferenzierten Arten sind aber erfahrungsgemäß von vornherein nicht die bestangepaßten.

Inmitten der Auflösung arbeitet also gerade das a u f b a u e n d e Leben dem Entropismus, von dem es gleichfalls profitiert, schaffend entgegen. Die T e c h n i k d e s M e n s c h e n p l a s m a s strebt nicht n a c h bildend nach den Naturprozessen, sondern v o r bildend nach solchen, die es in der Natur vielleicht noch nicht gibt. (Man denke an Industrie und Landwirtschaft.) Die Gesellschaft braucht n u r die Aktivität „ektropischer“ (wirkungsfähiger) Charaktere. Ein Regulativ, wie das Erhaltungsprinzip, genügt nicht, wir brauchen und haben auch p r o d u k t i v e I n i t i a t i v e.

Ein grundlegendes Beispiel der Koagitation ist die W e l l e n b e w e g u n g. Das meiste Geschehen in der Welt geht wellenförmig, geht rhythmisch vor sich, fast jede Bewegung steht unter dem Wellengesetz. Der Organismus bzw. die vegetative Strömung, selbst eine Wellenbewegung (beruhend auf Ionenschwingung), besitzt nun die F ä h i g k e i t d e r Z u s a m m e n z i e h u n g v o n S c h w i n g u n g e n ä u ß e r s t v e r s c h i e d e n e r G r ö ß e n o r d n u n g, von denen des Lichts angefangen bis zu derjengen von Planeten. Unsere Gewebselemente fungieren in Kleinwellen. Wir fassen Vergangenheit und Gegenwart ordnend in Eines, und gerade dieses Vermögen kennzeichnet den „Mann der Tat“, wir ziehen die akustischen Schwingungen zusammen in die Qualitäten der „Ton“empfindung, die Schwingungen der Muskelelemente in Zuckung und Tetanus, und überdies Ausgangs- und Endpunkt der vegetativen Strömung (Erregungsausgleich zwischen Nervencentren und Muskel). Die wählende Zusammenziehung machte Receptionen zu Gnosien, Motus zu Praxien. Die Schwingungen in uns sind nun überdies g e k o p p e l t, sie „induzieren“ einander von gewissen Koinziden-

punkten der Wellenzüge aus, die sich einigermaßen fixieren und die Grundlage der Temperamente bilden mögen. Die Perioden schaukeln endlich, sich gegenseitig steuernd, auf, in Sender- und Empfängerschaltung des Organismus zu den eben genügenden Wirkungsgraden, z. B. eines Muskels. Darin liegt auch das Begründete der Teleologie.

Es ist hier aufs neue ausgeführt worden, daß es im vegetativen System vor allem auf den Erregungsausgleich ankommt, u. zw. auf den zeitlichen Reaktionsverlauf der Restitutionsarbeit in Abhängigkeit von der Periodizität der vegetativen Strömung.

Dabei sehe ich von dem quasi stationären Flüssigkeitsstrom durch den Körper ab, um zunächst Teilströme und dynamische Unterbrechungen in Betracht zu ziehen, wobei die Flüssigkeit das Biosystem nicht verläßt.

Die Verteilung der Durchströmung sehe ich, anknüpfend an die Protoplasmabewegung, schon bevor ein spezielles Binnensystem des Kreislaufs („Tank") vorhanden, als Äquivalent des Innenlebens an. Gibt es doch, auch im menschlichen Organismus, kaum einen Vorgang, der nicht unmittelbar oder mittelbar mit einer primären kata- oder anabolen Schwankung der Turgescenz zusammenhinge. Wesentlicher Flüssigkeitsmotor ist die Protoplasmadynamik (Durchtränkungsspannung). Die Plasmabewegung ist teils direkt zu sehen, teils zu erschließen. Die verschiedensten Reize wirken auf die Protoplasmaströmung vergleichbar (Stabilitätsschaffung der kolloiden Lösung, Elektrolytverschiebung, Gelbildung u. s. w.). Hauptsache in der vegetativen Strömung ist die (Über-) Kompensation eines entstehenden Elektrolytungleichgewichtes, der reizkompensierende Auslösungsvorgang, derart, daß eine variable vegetative Bewegung variable Ventile schafft. Das Biosystem ist gleichzeitig ein Stück Mechanik (Hydraulik) und Elektronik (letzteres völlig als Leiter zweiter Klasse). Die vegetative Strömung wirkt als mechanische Konvektion und nach den Untersuchungen von mir, *Zondek* und *Wollheim,* als Schwung in Form einer Konzentrationswelle.

Der Erregungsausgleich im Verhalten des vegetativen Systems, welches Reception (Sinnesorgan und Reizerfolg) in Drüsen und Muskeln zu einem untrennbaren Ganzen verknüpft, beruht also nicht bloß auf den Reizen, sondern auf der vegetativen Strömung vom Receptor zum Erfolgsorgan und auf den Beziehungen der konkurrierenden vegetativen Einzelströmungen. Schon *Kühne* (1859) hat die Beharrung (den Erregungsrest), die statische Erregung im Muskel, gekannt. Heute müssen wir mit *v. Tschermak* nicht mehr bloß von Kineo-, sondern ebenso von Trophotonus sprechen (eingeschlossen die morphogenetischen Stoffe, den hämatopoetischen Apparat u. a.). Die vegetative Regulierung des Tonus in der Protoplasmadynamik erstreckt sich (mit Einbeziehung der Nerven im allgemeinen) auf Förderung und Bremsung („Haltung") des Restitutionsverlaufs, gesteuert durch die vegetative Strömung. Im vegetativen System gibt es aber nicht bloß Herzschläge und Atemzüge. Das Vegetative ist durchaus Ambivalenz. Alle sein „Schläge" und Schlagreihen enthalten jenen Dualismus. Die gewöhnliche Katalyse gibt einem chemischen Vorgang bloß eine andere Zeiteinheit. Eine Änderung im Charakter desselben tritt aber bei der

*W. Ostwald*schen Autokatalyse ein, wobei durch die Reaktion selbst z. B. die Konzentration des Katalysators, der in erster Annäherung dessen Wirkung proportional zu setzen ist, sich ändert. Hier üben vorhandene Stoffe, die am Vorgang sich vermöge ihrer gewöhnlichen Massenwirkung beteiligen, daneben noch eine weitere, beschleunigende oder verzögernde Wirkung auf die Gesamtreaktion aus. Dann kann die Geschwindigkeit eines Vorgangs während seines Ablaufs steigen, um nach Erreichung seines Maximums wiederum abzunehmen, wenn unter den Reaktionsprodukten ein Katalysator sich findet (Modell II). Beispiel: Vaguskurve einer Herzschlagfolge. Noch stärker muß aber die Reaktionsgeschwindigkeit abnehmen, als infolge bloßer Konzentrationsverringerung der Teilnehmer am Prozeß, wenn z. B. entstehende Stoffe den Katalysator binden (Modell I der Autokatalyse). Beispiel: Acceleranskurve des Herzens. Der Erfolg gleichzeitiger Reizung hält beim Herzen die Mitte zwischen beiden. Es handelt sich hier aber hauptsächlich um die (diastolische) Haltungsregulierung. Modell I paßt zum *Grützner*schen Bilde des Muskelverhaltens, wonach die contractile Faser, sie mag eine Länge haben, welche sie wolle, sich bei der Verkürzung alsbald ohne weitere innere Arbeit gewissermaßen durch Haftmechanismen festmacht (maximale, für alle Belastungen gleichbleibende Sperrung). Innere Arbeit wird hier nur, insofern der Muskel auch äußere verrichtet, geleistet. Vorgang I ist besonders sparsam, sparsamer selbst, als wenn das Massenwirkungsgesetz, welches die Tendenz zur Stoffumwandlung nur wachsen läßt mit der Konzentration, ohne spezielle Reaktionsbeschleunigung maßgebend wäre. Beispiel: Papillarsystem des Herzens, welches hauptsächlich den Kammerdruck plötzlich erhöht. Steigerung des Vorgangs I vermittelt eine Verminderung der diastolischen Ausdehnung (Acceleration), schließlich maximale Sperrung in starker Verkürzung.

Den Vorgang II erkennen wir am Herzen, besonders in der eine Vergrößerung der diastolischen Ausdehnung ermöglichenden und Hemmungen unterliegenden, vorwiegend isometrisch tätigen Muskulatur. Tonisch bedingt durch den Vagus ist er an sich ein muskulärer Prozeß. Modell II ermöglicht, durch den Prozeß selbst zu stande kommend, ein Beschleunigtwerden des reaktiven Vorgangs derart, daß Anpassung an einen Wechsel der Leistung möglich wird, wie dies nötig ist, wo ein Muskel, wie das Ventrikeltreibwerk dauernd, durch eigene Arbeit, zunächst ohne Verkürzung, das zu tragende und die innere Sperrung selbst regelnde Gewicht „auszubalancieren“ hat, und der Abnahme ebensogut wie der Erhöhung der Last folgen muß (gleitende Sperrung). Wo, kurz gesagt, ein variables Moment der Systole möglich ist. Die Erregung wird „hin und her gesteuert“. Abnahme der Belastung macht letztere dem Verkürzungsapparat zufließen, der Muskel beginnt sich zusammenzuziehen, wobei er sich, im Sinne von *Uexküll*, allmählich die alte Last wieder auflädt, so daß die Bewegung sistiert und der Sperrapparat neuerdings in Tätigkeit tritt. Das Extrem des Vorgangs II ist Übersperrung im Mißverhältnis zur Last, die Rücksteuerung wird ausgeschaltet, die Verkürzungsapparate springen nicht ein.

Im Papillarsystem sehen wir vorwiegend das autokatakinetische Modell I, das Treibwerk folgt mehr dem Modell II. Der systolische Stillstand beruht auf

Maximalsperrung, der diastolische auf ausgeschalteter Rücksteuerung. Wichtig ist, daß beim systolischen Herzstillstand, in welchem die Papillares in starker Verkürzung verharren, auch das Treibwerk verhindert ist zu erschlaffen. Während des diastolischen Stillstandes des Treibwerks wiederum sind auch die Papillarmuskeln außerstande, sich zu verkürzen.

Einen ähnlichen dualistischen Begriff wie der Kammercontraction haben wir der Restitution im vegetativen System ganz allgemein zu grunde zu legen. Der Tonus pendelt hin und her zwischen Förderung und Bremsung durch Umladung z. B. von K und Ca. Zu ihrem Wesen gehörig, ist nämlich dem Organismus ein Prinzip immanenter Störungen eigen. Diese Störungen sind Schwingungen nach bestimmten Gesetzen der zeitlich-räumlichen Wiederkehr und Stärke. Andere innere und äußere Störungen wiederum sind regellos. Die moderne Physik hat nun auch eine große Anzahl letzter Beschaffenheiten der Umwelt (Licht, Wärme, Schall, Gravitation und selbst mechanische Bewegung) in stehende oder fortschreitende Wellen aufgelöst. Die fortwährend im Organismus selbst vorsichgehenden periodischen Veränderungen befreien, trotz des stammesgeschichtlichen Ursprungs dieser Perioden aus der Umwelt, mit dem Gewinn von mehr oder weniger Autonomie, den Organismus von den Tropismen und verhelften ihm zur funktionellen Reizverwertung. Besonders aber die Schwingungen gekoppelter Systeme beugen durch ihre kontinuierlich fortgehende Tätigkeit nicht nur künftigen Störungen vor, so daß der Organismus nicht gezwungen ist, beständig mit völlig neuen Ausgleichsreaktionen zu antworten. Das Verfahren besteht in gewöhnlich selbst wieder periodisch eingeregelten Knäuelungen von Schwingungen. Koppelung und Rückkoppelung von Schwingungen antagonistischen Ursprungs bewirken überdies durch gegenseitige Steuerung (Aufschaukeln) den notwendigen Wirkungsgraden im Sinne einer der beiden Freiheiten eben genügende Grenzwerte. Der Phänotypus ist nämlich distributiv periodisch, d. h. seine innere Bewegung ist aus einer Anzahl von Bewegungen zusammengesetzt, deren jede für sich allein schon periodisch sich verhält, die aber nicht dieselbe Periode haben. Eine Eigenschaft periodischer Vorgänge überhaupt ist es ferner, daß jeweils die Gesamtwirkung während einer vollständigen Periode das *Planck*sche Quantum h („Wirkung") beträgt, oder ein ganzes Vielfaches von h. Jede Welle muß somit als ein unteilbares Ganzes behandelt werden. Genau wie die Periode eine bestimmte endliche Zeit in Anspruch nimmt, braucht der Vorgang auch einen bestimmten endlichen Raum. Der Raum, den der periodische Vorgang beansprucht, wächst umsomehr, je weiter sich die Welle vom Ursprung entfernt. Die Quantentheorie, in *Sommerfelds* Fassung, sagt über das Gesamtergebnis eines Vorgangs aus, der eine gewisse Zeit braucht: jeder periodische Vorgang richtet sich so ein, daß er einen bestimmten Betrag erreicht, wenn er eine Periode vollendet hat. Darauf eben reduziert sich das erwähnte „Teleologische" im Biosystem. Diese „Voraussicht" wird nun anschaulich gerade in den Schwingungen gekoppelter Systeme.

Um überhaupt Wellen, d. h. räumlich zeitliche Störungen fortpflanzen zu können, muß das betreffende Medium die verknüpften Eigenschaften (Koagitation) der Elastizität und der Trägheit in ihrer weitesten Bedeutung

besitzen. Diese beiden „koagitierenden" Ursachen bewirken, daß z. B. die Ausbiegung eines federnden Stabes hin und her gehende Schwingungen macht (zeitliche Periodizität), während die nacheinanderfolgende Inbewegungsetzung eine Reihe von in gleichen Abständen befestigten solchen Stäben oder von Pendeln, eine räumlich und zeitlich periodische Schwingung ermöglicht. Dem elastischen Hin- und Herschwingen entspricht in dem Falle, der uns in der Folge beschäftigt, die elektrostatische Ladung. Wasser gewinnnt „Steifheit" durch Bewegung (*Lord Kelvins* kinetische Elastizität). Die Fähigkeit Energie aufzunehmen und die Bewegung wellenförmig beizubehalten, besitzt Wasser gleichfalls. Ein Modell wäre: Öffnen, Schließen des Hahns eines *Lecher*schen Apparates, hydraulischer Widder). Von großer Wichtigkeit ist hier die Erscheinung der durchgängig vorhandenen und der gelegentlich auftretenden „Knäuelung", ein Begriff, den ich anders definiere als *O. Sterzinger*. Ich nehme die Serialität der Wirklichkeit ernst. Es ist darin nicht bloß das Eintreffen von vorzuberechnenden Wahrscheinlichkeiten zu sehen. Der Puls z. B., untersucht mit dem *Goldschmidt*schen Pulsanalysator, weist eine durchgängige Knäuelung auf. Aber es finden sich am Arterienpuls auch höchst charakteristische durchaus nicht zufällige „Häufungen" und „Leeren", welche für die Konstitution des betreffenden Individuums bezeichnende Merkmale liefern. Die Bedeutung der Koppelung schwingender Systeme zeigen uns zunächst mechanische Vorrichtungen, wie das *Overbeck*sche Doppelpendelmodell und das Beispiel des *Frahm*schen Schlingertanks. Am vorbildlichsten aber sind die (freien) Schwingungen gekoppelter elektrischer Systeme, die im Leiter zweiter Klasse, den unsere Körperflüssigkeit darstellt, natürlich eine eigenartige Gestalt annehmen.

Unter den zahlreichen periodisch eingeregelten Vorgängen im Organismus interessieren uns hier vor allem solche von Ionen im Säftekreislauf, die zum Herzschlag und zu anderen Funktionen in unmittelbarer Beziehung stehen. Zunächst erinnere ich an die mittels des Pulsresonators nachweisliche „Aktionsbreite", nämlich an das physiologische Alternieren der Pulsfrequenz nach zwei Grundzahlen hin, das mit dem Atmungsrhythmus nichts zu tun hat. Die beiden Kammern sind im funktionellen Bau und im Erregungsablauf verschieden (vgl. o.). Sie sind überdies zwei Systeme mit sog. „v o r h e r r s c h e n d e r" Koppelung. Eine besonders charakteristische und auffallende Eigenschaft gerade solcher Systeme ist aber die, daß ein vollständiges Unisono bei ihnen überhaupt nicht zu erreichen ist, auch wenn die Schwingungszahlen der Einzelsysteme völlig übereinstimmen. Es treten statt einer einzigen Schwingung mit völlig gleicher Periode in beiden Systemen eine höhere und tiefere zugleich auf. Unter Umständen muß dies bei der Einstimmung der zwei Systeme zu Schwierigkeiten Anlaß geben. Ich erinnere an pyhsikalische Erfahrungen von *R. König, Rayleigh* und *Warburg*. Der „versteifte" Puls entspricht einem Minimum der Schwingungsdifferenz (Losewerden der unstimmigen Koppelung: Analogie mit Verschieben des Steges eines halbierten Monochordes).

Die gekoppelten antagonistischen Ionenschwingungen im Flüssigkeitskreislauf wirken sich hydraulisch aus in Schwankungen des Gewebsturgors bzw. der Oberflächenspannung. Für die Regulationen der vegetativen Strömung fasse ich hauptsächlich zwei Energien ins Auge: m e c h a n i s c h e und e l e k t r i s c h e

bzw. die Erzeugung elektrischer Energie durch mechanische (Flüssigkeits-) Bewegung und umgekehrt. Die Hydraulik gehört der Diät- und der Gewebsflüssigkeit, die Elektronik den protoplasmatischen Grenzflächen an. Die in der bekannten mikroskopischen Protoplasmabewegung direkt sichtbar werdende vegetative Strömung gleicht formal den periodischen Änderungen eines Vektors, dessen Richtung senkrecht zur Fortpflanzungsrichtung liegt. Man muß davon ausgehen, daß den Teilchen der kolloiden „Lösung" zur *Brown*schen Bewegung durch eine konstante Bewegung der Flüssigkeit Überführungsgeschwindigkeit gegeben ist. Dazu kommen die Beeinflussung im elektrischen Felde und durch die Schwere. Unter diesen Umständen kann die Eigenbewegung des Teilchens in zwei Komponenten zerlegt werden, von denen die eine parallel sich hält zu dem Flüssigkeitsstrom, die andere senkrecht darauf. Die parallele Komponente der *Brown*schen Bewegung wird sich entweder zur Überführungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit hinzufügen, oder aber von ihr subtrahieren; die andere senkrechte Komponente aber wird eine Elongation bewirken. Bleiben geeignete Bewegungsbedingungen konstant, wird jedes Teilchen nur um einen fixen Punkt Schwingungen ausführen, es wird sich eine wellenförmige Bewegung ergeben. Ich verweise hierzu auf die von jedermann leicht zu bestätigenden Linien von Sinuscharakter im Gesichtsfeld des Ultramikroskops, die zuerst *Svedberg* beobachtete. Entscheidend für das ganze muß hier dann jedes Erteilen von Beschleunigung werden.

Bewegung kann zunächst gemeint sein in der mechanischen Grundauffassung der Sache. Aber man kann hier in Betracht kommende physikalische Vorgänge aus diesem für sie zu engen mechanischen Bilde ablösen durch eine Erweiterung des Begriffs Schwingung und Welle. Schwingung und Welle wird dann allgemein der Ausdruck für periodische, im Raum sich fortpflanzende Zustandsänderung. In dem uns speziell interessierenden Gebiet haben ich, *S. G. Zondek* und *Wollheim* eine auf die Polarisation an den protoplasmatischen Grenzflächen zu beziehende Elektrolytkonzentrationswelle (K und Ca) bei der „Erregungs"leitung direkt feststellen können. Die Teilchen der protoplasmatischen *Brown*schen Bewegung sind nun Träger elektrischer Ladungen. Die Körperflüssigkeit besteht aus zwei, wie wir sehen werden, gegeneinander schwingenden, mit antagonistischen Metallgruppen (K, Ca) besetzten kolloiden Systemen.

Die tierischen Membranen sind nicht für Salze als solche, sondern für deren Ionen permeabel. Chlor z. B. wandert nicht als Salz in die Blutkörperchen, die Alkalimetalle sind an dieser Bewegung gar nicht beteiligt. Bei hinzutretender Kohlensäure zum Blute ist das Serum als das CO_2-Depot analytisch sicher von mir selbst seit langem nachgewiesen, obwohl sich die Alkalescenz, z. B. im defibrinierten Rinderblut, gerade entgegengesetzt verhält. Die freien Alkalien aber stellen doch sonst zum mindesten einen der maßgebendsten Kohlensäureträger dar in beiden Blutbestandteilen. Es muß also ein Hindernis da sein, welches der Kohlensäure nicht gestattet, den chemischen Anziehungen folgend, sich im entsprechenden Verhältnis auf Erythrocyten und Serum aufzuteilen. Anders verhält sich nach den Untersuchungen meines früheren Assistenten *Petry* z. B. die Salzsäure. Es spricht alles dafür, daß die Kochsalzlösung der

Diätflüssigkeit es anderen Kationen (K) und Calcium unmöglich macht, rasch in zelligem Gebilde hinein und aus ihm heraus zu diffundieren. Beispiele sind das Verhalten der Funduluseier, das Verhalten des Centrums von Polyorchis und von Gonionemus. Natrium, das Pflanzen entbehrlich ist, gehört zum Animalischen, wahrscheinlich zu den raschen Contractionsvorgängen der Muskeln. Auch schon bei der einfachen Reaktion der Bindung von Säure und Alkali im Organismus vermitteln sonach kolloide Substrate der lebendigen Substanz. Die Bewegungen von Säuren und Alkalien im Körper empfängt durch im Protoplasma streng lokalisert festwurzelnde Verbindungen, denen das geeignete Material von Anionen und Kationen zugeschwemmt wird, bestimmte Richtungen. Die ungleiche Geschwindigkeit der Ionen aber wird dann zur Ursache elektrischer Ladung.

Bei Stromdurchgang durch einen Elektrolyt muß man unterscheiden zwischen den Vorgängen innerhalb des Elektrolyts und den Prozessen an den Elektroden. Bei der Versuchsanordnung ohne Verbindungsdraht innerhalb verdünnter Lösung von Salzsäure z. B. gelangt die positive Elektrizität eines angelegten Stroms nur bis zur Anode, die negative bloß bis zur Kathode. An den Elektroden findet also eine Anhäufung von Elektrizitätsmengen statt, deren Ausgleich die in der Flüssigkeit selbst in riesigen Mengen vorhandenen positiven und negativen Ionen aus dem eigenen Ladungsbestand besorgen. Die Elektroden im Protoplasten sind angreifbar, gerade die Kolloidelektrolyte werden in erster Linie elektrolysiert. I c h und *Zondek* fanden, daß z. B. das *Straub*sche Froschherzpräparat bei *Ringer*-Diät H abgibt. Strahlungsempfindlichkeit gewisser organisierter Modelle mag auf dem Durchgang dieses Zersetzungsstroms beruhen (nach Analogie etwa der *Schlömilch*-Zelle). Elektrolyte bewirken Wasserverschiebungen, nicht alle elektrolytbesetzte Membranen H y d r o k l a s e. Gewöhnliche Diaphragmen verhalten sich in dieser Beziehung gleichartiger. Im allgemeinen wird unter dem Einfluß eines elektrischen Feldes durch die Poren eines quer zur senkrechten Stromrichtung geschalteten Diaphragmas von der Anode gegen die Kathode Wasser transportiert, also im umgekehrten Sinn, wie die Kataphorese die Teilchen einer kolloiden Suspension bewegt.

Die antogonistischen Ionengruppen repräsentiert durch K, Ca, kommen stets nur als Glieder, u. zw. als k o r r e l a t i v w i r k s a m e Glieder des vegetativen Systems in Betracht. Mit den Ionen wirken z. B. untrennbar die Enzyme zusammen, für welch letztere übrigens selbst elektrolytische Theorien aufgestellt worden sind. Zwischen Gewebs- und Diätflüssigkeit ist überall streng zu unterscheiden.

Wie viele Organzellen sind nun auch die Erythrocyten, besonders diejenigen des Menschen, und ebenso z. B. die Muskeln gegenüber dem Ca-Gehalt im Blutplasma relativ K-reich.

Nach Feststellungen von *Dresel* und *Wollheim* läßt ferner sich beim Hunde nach Verabreichung einer Milchmahlzeit im Pfortaderblut eine Vermehrung der absoluten Mengen von K und Ca, vor allem aber eine Verschiebung des Verhältnisses K : Ca zu gunsten einer relativen K-Vermehrung nachweisen. Die K-Wirkung an der Leber besteht in Wasseraufnahme vom Pfortaderblut u n d von der Lymphe her sowie in Leukocytenverminderung. Im Blute der Vena hepatica

findet sich eine Zunahme des refraktometrischen Index. Sind den Hunden beide Nervii vagi am Zwerchfelldurchtritt durchschnitten, findet sich nach Milchdarreichung im Lebervenenblut eine Verdünnung, und das Verhältnis K : Ca verändert sich an der Leber deutlich zu gunsten eines relativen Ca-Übergewichtes. Injektion von KCl selbst in die Vena portae bewirkt Eindickung, Injektion von $CaCl_2$ Verdünnung des Blutes der Vena hepatica, was sich aber stets bald wieder ausgleicht. K wirkt also diastolisch, Ca systolisch auf das Leberprotoplasma. Diese reversiblen Konzentrationsänderungen wirken sich nämlich aus in aktiver Wasseraufnahme und Wasserabgabe in der Leberzelle selbst, nicht mechanisch auf Venensperre rückläufig zu beziehbar. Begleitende Vagusreizung entspricht im Sinne von *S. G. Zondek* einer relativen K-Vermehrung, Sympathicusreizung einer relativen Ca-Vermehrung am Gewebe. Die Verteilungsänderung ist auch nicht etwa eine bloße Begleiterscheinung der vegetativ-nervösen Erregung, sondern die Protoplasmadynamik bestimmt auch schon von sich aus direkt die Art und Richtung der in den Organen auszulösenden physikalischen Vorgänge. Vom Nerven wissen wir schon, daß er ein bindender und periodisch regulierender Faktor ist. In der „Funktionseinheit" haben wir eine Konstellation, wo der Lipoidkoeffizient physikalisch-chemischer Repräsentant des Nerven ist. Die jedem Reizanstoß folgende Erregungsförderung oder Hemmung (vgl. o.) ist aus der Dissoziation von Atom- und Molekülgebäuden des Protoplasmas, aus der Erhöhung des Dispersitätsgrades und dem Zerfall der Kolloidteilchen in chemische und physikalische Bausteine zu erklären. K, Ca und wohl auch Fe werden aus nichtionogener in bewegliche ionogene Bindung übergeführt. Daß an tierischen Membranen wirklich elektromotorische Wirkungen auftreten, die von den Eigenschaften der Ableitungsflüssigkeit abhängig sind, beweist nach meinen eigenen Erfahrungen der einsteigende Bestandstrom z. B. bei Berührung der äußeren Froschhautoberfläche mit 2%iger Kalilösung.

Die rhythmischen Bewegungen sind für das Leben höchst charakteristisch. Auf tiefen Stufen desselben sind Atmungs- und Circulationsorgane nicht deutlich getrennt. Vielmehr erscheinen die Bewegungen beider auf den ganzen Körper übertragen, wodurch sie gleichzeitig einheitig zusammenfallend werden.

Die Medusen z. B. schwimmen, eine Art von Herz darstellend, meist mittels rhythmischen Contractionen des Körpers hin und her, welche auf inneren Veränderungen beruhen. Bei der Gleichwertigkeit dieser Bewegung mit dem Herzschlag (vgl. besonders *Bethe*) nehme ich auch die gleichen Treiber an. Ich verweise, was diesen Kreis „spontaner" Bewegung betrifft, z. B. auf das „Fischen" von *Gonionemus*. Die meisten charakteristischen Reaktionen der Cölenteraten auf (selbst lokale) stärkere Reize bestehen in einer solchen Contraction des Gesamtkörpers. Bei den Medusen wiederholt sich die Contraction gewöhnlich mehrere Male und leitet so eine Schwimmperiode ein, welche das Tier vom Reiz fortführt. Starke Reizung einer Seite der Glocke bewirkt eine unmittelbare Zusammenziehung dieser Seite. Diese stärkere Konzentration auf der gereizten Seite dreht die Meduse von dieser Seite ab und die nun folgende Fortbewegung entzieht sie sofort der Reizwirkung. Wird der Rand bzw. die

Unterfläche der Medusenglocke lokal gereizt, krümmt sich das Manubrium sofort hinüber und bringt seine Spitze an den gereizten Punkt. Der lokalisierte Reiz führt (*J. Loeb*) zu einer Steigerung der Muskelspannung auf allen Seiten, die aber am stärksten in der Nähe der Reizstelle ist. Nehmen wir bloß die Ausbreitung einer lokalen Zusammenziehung von der Reizstelle aus als genügend an für die Erklärung dieser Tatsachen, ergäbe sich in diesem Falle und in den vorigen Beispielen eine einsinnige Reizbeantwortung, nicht Systole und Diastole, sondern immer wieder Systole. Auch das Froschherz kann sich in analoger Weise anpassen. Bei den höheren Tieren werden hier rhythmische Bewegungen nur von mit besonderen Polaritäten ausgestatteten Teilen der Körpermasse bzw. von Einzelorganen, ausgeführt, und gerade dadurch werden sie besonders wirksam.

Im Vorstehenden handelt es sich also um eine Wechselwirkung zwischen den kolloiden Grenzflächen und dem Salzelektrolyt, und speziell das H- und OH-Ion erscheint in einem neuen und für die physiologische Betrachtung der Zellvorgänge in offenbar bedeutungsvollerem Licht. Die Technik sucht gegenwärtig nach einem Katalysator, mit dessen Hilfe unsere Fahrzeugmotoren an Stelle von z. B. Benzin mit Wasser getrieben werden können. Man denkt besonders an Knallgas als Explosionsmotor. Bei Vorhandensein einer Erzeugungsanlage könnte in jedem Kraftwagen der Treibstoff billiger aus der Wasserleitung entnommen werden. Der tierische Organisator benutzt nun eine natürliche Kombination von Kationen in einem Flüssigkeitsstand zur Hydroklase. Diese Katalyse besitzt sozusagen unbegrenzte Verwendungsfähigkeit. Der Prozeß ist „ungefährlich", denn er bewirkt nur lokale Veränderungen. So wird die Lenkung möglich von Diffusion u. s. w. eines Elektrolyts, anderseits der Richtung und Permeabilisität nach.

17. Es ist nach dem bisherigen ein wesentlicher protoplasmatischer Lenkungsvorgang, daß sich das ablaufende Uhrwerk des vegetativen Systems immer wieder selbst aufzieht. Der quergestreifte Muskel z. B. weist nach *Hill* eine Wärmebildung des sichtbaren Tätigkeitsvorganges auf und vor allem eine der sich anschließenden Reaktion der Vorbereitung (Erholung). Der zweite sichtbare Akt des Muskelvorgangs, die Erschlaffung, welche somit in die Leistungszeit mit einzubeziehen ist, spannt die Feder aufs neue. Die Milchsäureverbrennung im quergestreiften Muskel fällt in diese Vorbereitungsperiode. Beim ermüdeten Muskel ist die Wärmebildung sehr gesteigert, um allmählich in den Ruhewert zurückzukehren. Die absolute Größe der Wärmebildung soll bei dem ermüdeten, sich erholenden Muskel nur halb so groß sein als die Wärmetönung seiner Milchsäureverbrennung, es werden Kalorien gespeichert. Ist Sauerstoff vorhanden, wird immer wieder der „frische" Zustand der Arbeitsfähigkeit hergestellt, indem die aus den Erholungsoxydationen gelieferte Energie die physiko-chemische Muskelstruktur wieder aufbaut. Der eigentliche Arbeitsvorgang vollzieht sich auf Kosten der latenten Energie der Kolloide, die mit deren Zustandsänderung frei wird. Man hat früher die Ermüdung einfach zu stande kommen lassen durch Erschöpfung der zerfallsfähigen Substanz an der Reizstelle oder durch Anhäufung von Dissimilationsprodukten. Es kommt aber darauf an, ob die Erhöhung der Atmung des isolierten

quergestreiften Muskels reversibel bleibt. Hält die tatsächlich gesteigerte Sauerstoffaufnahme zu lange an, ist anzunehmen, daß während der Erholung nicht nur eine durch Ermüdung gesetzte Veränderung rückgängig wird, sondern daß sich durch die Reizung gesetzte Veränderungen dauernd geltend machen (Dauerermüdung). In einem vital durchbluteten Muskel sind Ermüdung und Erholung nicht getrennt, sie halten sich zeitlich das Gleichgewicht. Ich und *Zondek* haben nun, wie wiederholt erwähnt, gefunden, daß bei rhythmischer Reizung des isolierten, in *Ringer*-Lösung eingebetteten Froschsartorius, welche den Muskel zu langen, an Höhe abnehmenden Einzelzuckungen veranlaßt, wenn die Kurvenordinate etwas mehr als die Hälfte niedriger geworden, Ca-Zusatz sofort Ermüdungsakinese herbeiführt, während richtig dosierter K-Zusatz teilweise Erholung für längere Zeit bewirkt. K und Ca, also das vegetative System, sind der Taktgeber für den abwechselnden Zerfallsprozeß im Muskel und die Wiederherstellung des ursprünglichen Zustandes der Arbeitsfähigkeit (mit Verbrennung der Milchsäure). Die Folge hat mir also recht gegeben, wenn ich seit vielen Jahren diese Lenkung von Ermüdung und Erholung, eben also dieses Selbstwiederaufziehen des ablaufenden Uhrwerks, als Maß der Konstitution bezeichnet habe. Alle simultanen Erregungen stehen, etwa nach dem Vorbild des Wettstreites der Sehfelder, im konkurrierenden Bewerb um die für den Augenblick verfügbare Substanz im vegetativen System, in welches alle Receptionen eindringen können. Die Receptionen bzw. die animalischen Reflexe beziehen aus dem vegetativen System die Lebhaftigkeit, den Quantitätsfaktor der Erregung. Die Lebhaftigkeit im gegebenen Moment ist (z. B. Wachsein) zuständlich, ihr Wechsel, die Hereinziehung anderer Mengen verfügbarer Substanz im vegetativen System, ein jeweils verschieden sich kundgebender Vorgang. So kommt eventuell jenes auch dazu, Receptionen und Reflexe von sich aus ein- und auszuschalten (Schlaf, Hypnose u. s. w.) oder sonst stark zu lenken und pathologisch abzulenken. Als einfachstes Maß z. B. der Herztätigkeit gilt die Ausnutzung des Luftsauerstoffs. Wie jeder Muskel ist die Herzarbeit direkt abhängig von der Belastung. Mag die vegetative Strömung Spannung wie viel immer entwickeln, verbraucht davon wird nur das durch die mechanischen Bedingungen Vorgezeichnete. Aber die vegetative Strömung bestimmt die Breite größerer Anstrengungsmöglichkeit. Dies gilt für jeden Muskel. Ermüdung bezeichnet das Sinken der Fähigkeit, sich unter einer gegebenen Last weiter anzustrengen. Selbstverständlich müssen die verfügbaren Spannungen und ihre Vorausgabung zueinander in einem richtigen Verhältnis stehen. Wichtig ist die Einstellung auf ein Spannungsminimum und auf ökonomische Entladung. Ein Zuviel an Ladung kann ebenso Quelle von Krankheit werden wie ein Zuwenig. Der aufbauende plasmatische „innerliche Arbeiter“ (antah karana im Sanskrit) hat sehr verschiedene Modi actionis. Immer und überall bohrt er gewissermaßen einen Tunnel durch den Sand. Beim Vorwärtsdringen muß jeder Zoll durch einen gemauerten Bogen gesichert werden. Schon in der Zusammenziehung im Begriffsworte steckt ein solcher „gewachsener“ Bogen (vgl. o.). Darin liegt nichts gar so Befremdliches. Die Pflanze wächst dorthin, wohin die

animalische Handlung greift. Für den Menschen scheint vor allem das Problem eines Parallelismus zu bestehen, der von gewachsenen Namen als Ausdruck des Geistes, als spirituelles Sensorium commune und den sonstigen (schon in der Gärung vorgebildeten) vitalen Leistungen.

Denken und Sprache sind nämlich für uns untrennbar. Logos ist Sprache und Logos ist Vernunft: λόγος προφορικός (gesprochenes Wort) und λόγος ἐν διάθετος (innerer Gedanke) sind nur zwei Seiten desselben Dings. Denken ist vor allem „co-agitare" (Binden, Zusammenbringen mit dem Vorbehalt, das Trennen ins Verbinden einzuschließen) und Significationen. Tätigkeit, Werkzeug und Mittel dessen, wovon Wort und Bedeutung die zwei Seiten darstellen, sind dabei ebenso ein Produkt der Organisation des Protoplasten, wie etwa die Entwicklung der Morphe, eingeschlossen die Metastruktur. Licht und Farben, die wir sehen, können wir mit unseren Organen nicht wieder „nachschaffend" hervorbringen, während wir gehörte Laute selbst zu erzeugen vermögen. Sprache entwickelt sich bloß bei Menschen, die den Gehörsinn besitzen. Aber bei solchen Menschen füllen die verschiedensten Erlebnisse, bzw. deren Spuren, gewissermassen etikettierte plasmatische „Gefäße" allmählich mit Letternsätzen, den Lauten entsprechend, aus welchen nach Aufhören der aufbauenden vegetativen Strömung unmittelbar sinngemäße Worte motorisch sich bilden. Schon bevor das Wort und durch Worte bezeichnete Begriffe da sind, müssen wir an der Wurzel der Intelligenz eine Art Instinkt (Intuition) annehmen, welche aus unbekannter Ursache wenigstens das Verhalten so einrichtet, als ob bereits eine Vorstellung der Empfindung existierte. Wie durch Symbole also geben die daran geknüpften persönlichen Reaktionen Aufschluß über die Wechselbeziehungen zwischen Organismus und Umwelt, der Gegenstände selbst und der Gegenstände untereinander. Diese Symbolisierungen entwickeln erst eigentlich nach außen die Eigenart der Funktionsexponenten des Lebendigen, des Artindividuums und der Art, jeweils in deren Ganzheit und erheben uns mittels eines angepaßten Gleichgewichts zwischen Binnenleben und der ökologisch wirklich möglichen Lebensweise über den Drang der nächsten organischen Bedürfnisse, sowie in gewissem Maße selbst über die Umwelt.

Leider hat unsere Grammatik bloß die Verbformen des Aktivum und Passivum; es gibt keine zum Ausdruck eines Geschehens, geschweige denn eines Sachverhaltes.

Nur durch eine (künftige) Revolution der Sprache könnten alle Eigenschaftswörter nicht etwa bloß in transitive Verben, sondern letztere in objektive Zustandsänderungen aufgelöst werden.

Schwer kommen wir aus der Sprache und ihren alten grammatikalisch-logischen Kategorien heraus. Möglichkeiten hierzu gibt es aber doch: die Unbestimmtheit der — sämtlich abstrakten — Formen der Grammatik (*Casus*), die im Satze bloß Beziehungen andeuten. Man kann einmal das Substantiv die Gesamtheit der Empfindungen vertreten lassen, die später zur Geltung kommen, als das „Ding" selbst, jenes als deren Ursache bezeichnen und im Verb die Veränderungen dieser Ursache zusammenfassen. Dabei läßt man den — ursprünglich dem Subjektbegriff entnommenen — Prädikatbegriff zu jenem immer wieder erst hinzutreten. Der Schwerpunkt wird auf die Betrachtung des

eigenen Körpers als konkret empfundene Individualität und als das Subjekt verlegt, auf welches wie auf einen durchlaufenden Faden alle „unsere" Situationswandlungen aufgereiht werden. Das Subjekt läßt dann im Erkenntnisvorgang den „Gegenstand" nicht empfangend, sondern durchaus spontan kraft seiner „synthetischen" Fähigkeit zu stande kommen. Und eine Handlung erscheint als Folge von Situationsänderungen, die zusammen ein Ganzes ausmachen, wiederum um ein subjektives Interesse als Centrum.

Oder wir überwinden ein andermal dieses subjektive Moment in der sprachlichen Kategorienbildung, indem wir uns jeweils klar machen, was darüber erst entscheidet, welcher der beiden Redeteile wirklich bestimmend ist für den anderen, welcher demnach zum Subjekt, welcher zum Prädikat erst gemacht werden muß.

Das Gewußte („Bewußte") ist eben daran geknüpft, wofür wir nicht bloß eine hinweisende Gebärde, sondern ein bestimmendes Wort (einen Begriff) haben, wir wissen ja im allgemeinen bloß Worte. Der Wirklichkeit ist allerdings eine Regelmäßigkeit immanent, an welcher die kosmische, lebendige und logische Ordnung teilhaben: sonst könnte Denken und Naturgesetz nicht zusammenstimmen.

Ob wir uns als Zuschauer oder als Mitspieler einer gegebenen Konstellation finden, jede Veränderung derselben erscheint, objektiv aufgeklärt nach der Herkunft beider obigen Kategorien, in den Sätzen, welche wie Phonogramme den Sachverhalt der kontinuierlich wechselnden Ereignisse ausdrücken, als etwas Dynamisches, als eine Art von Drama, in dem wir, wie *Wegener* es ausspricht, gewissermaßen nur die „selbstverständliche Exposition" bedeuten, das Ausgesagte wird allein des Sagens wert. Die vorausgegangene Situation vertritt jeweils das Subjekt der nachfolgenden, die Person der Voraussetzung wird aber völlig in die Handlung verstrickt. Natürlich bringen sämtliche objektiv persönlichen Reaktionen, ob sie gleich bloß Anpassungsformen in der vorliegenden Situation darstellen, obgleich das eigene Sein und die Welt der Dinge nicht selbständige, fremde sind, sondern, dem Begriffe nach, voneinander abhängige Größen, uns gerade als den exponierenden Faktor in Zustände (wechselnde „Individuationen"), welche wir als die unsrigen wissen k ö n n e n. Die Ausgleichung zwischen unserem Körper und den Außendingen schließt jedoch stets die Natur der Umgebnungsbestandteile u n d unsere ein. Ja, wir erkennen unseren eigenen Körper nur aus den Ideen der von ihm erlittenen Affektionen.

Die beiden erwähnten Wege, der p s y c h o l o g i s c h e und der b i o l o g i s c h e, sind für sich gangbar, nur ihre V e r m e n g u n g scheint mir wenig zweckmäßig, eine Synthese verfrüht.

Bei den Siphoneen, einer Gruppe mariner Algen mit sehr komplizierter äußerer Form, befindet sich das Protoplasma, welches die Kerne in sich trägt, in fortwährender Circulation durch den ganzen nicht zellig abgeteilten Körper (vegetative Strömung). Wegen dieses beständigen Kreisens ist es unmöglich, die Lokalisation der Formbildungsprozesse auf Leistungen etwa der Kerne zurückzuführen. Auch eine „Struktur" der fixierten äußeren Plasmaschicht kann für jede Lokalisation nicht verantwortlich sein, denn eine solche Struktur gibt es nicht. Will man nicht eine Seele (Morphästhesie) herbeiziehen, bleibt somit nur die rückwärts lebende Plasmatechnik übrig. Der funktionelle Charakter macht hier, wie überall, die Morphe, nicht umgekehrt (vgl. den Asthenischen u. s. w.).

Einschieben möchte ich hier kurz den Hinweis, daß der Färbeprozeß gewisse Analogien aufweist mit der organischen Gewebsbildung (und Differenzierung).

Seit den Neunzigerjahren des vorigen Jahrhunderts erörtert man die Beziehungen des Färbeprozesses speziell zum Kolloidzustand (*W. Biltz* [1905]) und zu den Elektrolyten (*Pelet* [1907]). Seit *Perrins* berühmten Untersuchungen wird auch das Dazwischentreten von Erscheinungen der Berührungselektrizität beachtet. Für unsere Zwecke sind die hypothetischen „organbildenden Stoffe" den Farbstoffen zu vergleichen. Auch letztere dürften Salze sein (organische Base, Mineralsäure, metallorganische Säure). Vielfach müssen die Organe, wie die Entwicklungsfarben, auf den Substraten erst durch eine oder mehrere aufeinanderfolgende Reaktionen gebildet werden. Auch ist wahrscheinlich vorherige „Beizung" durch ein Mineralsalz nötig. Die transportierten „Lösungen" der organbildenden Stoffe haben wir als kolloide anzunehmen (Emulsionen). Über die Wirkung der Elektrolyte auf die organbildenden Stoffe sind bloß allgemeine Vermutungen möglich (*Wo. Ostwald, H. Freundlich*). „Adsorptions"eigenschaften besitzen Körper, die den Textil- und Tierfasern ähnlich sind, sie besitzen jedenfalls (Kolloid-, u. zw. Gel-) Charakter. Relativ geringer Wassergehalt wird erwünscht sein. Als adsorbierbar sind solche Stoffe anzusehen, welche die Oberflächenspannung an der Oberfläche des Adsorbenten vermindern. Die organbildenden Stoffe spielen vermutlich bei der Organbildung sowohl die Rolle von Kolloiden (gegenseitige Fällung mit entgegengesetztem Vorzeichen) wie von Elektrolyten. Daß der Elektrolytzustand eine Rolle spielt, habe ich selbst durch Versuche über die Regeneration von Bryophylum und von Planarien wahrscheinlich gemacht (Verschiedenheit der Einwirkung von Mg, K, Ca). Bezüglich des speziellen Mechanismus der Fixierung der basischen und sauren organbildenden Stoffe auf dem adsorbierenden Gel ist (im Sinne von *H. Freundlich*) eine von Hydroxylionen und H-Ionen gebildete Doppelschicht zu vermuten. Das stärker adsorbierbare Kation des basischen organbildenden Stoffes eilt voraus, vereinigt sich zur Base, während das die andere Seite der Doppelschicht bildende H-Ion mit dem nachfolgenden Anion in Lösung bleibt.

Die aufbauende Plasmatechnik projiziert ferner auch Organisationsbestandteile, Organe gewissermaßen, nach außen. Das „Erfinden" ist Manifestation neu koagitierender Naturgewalt. Menschliche Schöpferarbeit verläuft ektropistisch, aber doch gesetzmäßig. Das psycholamarcksche Prinzip der Bedürfnisreaktion führt am wirklichen Sachverhalt vorbei. Auch der Gedanke natürlicher Auslese von Varianten kann den Betrachter der Kulturwerke als Entwicklungsfaktor nicht voll befriedigen. Nicht Variabilität, nur Mutation, epigenetische Koagitation, kann hier den Ausschlag geben. Sehen wir z. B. im Ruderboot eine Art, deren besonderes Merkmal in der Fortbewegung durch das Ruder besteht: Ausgehöhlter Baumstamm, römische Galeere, venetianische Gondel, Oxfordboot u. s. w. können da als Varietäten hingehen. Aber schon zum Segelschiff z. B. kann es so nie kommen, dieses repräsentiert eine Auslese von Mutationen. Hier handelt es sich um einen, der „Dialektik" des Proclus vergleichbaren vorwärtstreibenden Entwicklungsfaktor, eine wohl

auch nur aus Anpassungsnöten keimende, aber immer neugruppierte lenkende Koagitation von Kräften, die im „Prinzip der schöpferischen Resultanten“ sich auswirkt, die mehr ist als die anfangs gegebenen Elemente.

18. Unter Stabilitätsgrad eines kolloiddispersen Systems hat man den Widerstand zu verstehen, der dem Übergang aus dem flüssigen in den festen (Sol- in den Gel-) Zustand entgegengesetzt wird. Im vitalen Geschehen ist aber bei den Änderungen im kolloiden Lösungsgemisch der Solzustand einerseits, die Koagulation, die Gelatinierung und Quellung anderseits stets etwas Korrelatives derart, daß die Faktoren der Stabilität im begrenzten Plasma stabilisierende und instabilisierende sind, wobei für sich der Sinn ihrer Wirkung zunächst unabhängig von dem Vorgang bleibt, welcher zuletzt den Übergang Sol-Gel bestimmt. Schon bei der Befruchtung finden wir nebeneinander Lyse und Astrosphärenbildung. Zur Erhaltung des Individuums müssen im Blut Faktoren für das Flüssigbleiben (Heparin) und für das Gerinnen (Thrombin) miteinander wirksam sein. Würde ferner der Organismus bloß die Oxydationsmittel seines vegetativen Bruchstückes (den Wassersauerstoff) zur Verfügung haben, müßten bei den großen Sauerstoffbedürfnissen des Animalischen alle Stabilitätskoeffizienten (Dispersitätsgrad, elektrische Teilchenladung, chemische Natur des dispersen Anteils und des Dispersionsmittels) stark bedroht sein. Hier ist die vorhandene Steigerungsmöglichkeit der Luftsauerstoffübertragung, z. B. durch Thyroxin, das Stabilisierende. Der Magen würde sich selbst verdauen, wennn es kein Antipepsin gäbe u. s. w. Krankhafte Verzerrung dieses Gleichgewichtes finden wir schon z. B. in gewissen Fällen von Blutgerinnung und in der Hämophilie.

Ist nun das zweite Glied dieser Zweiheit bloß als eine andere Form (als Gegenstück) des ersten aufzufassen? Vielmehr treten hier zwei gleich ursprüngliche, selbständige Glieder als Gegensatz zur Einheit zusammen. So bewirken sie durch Wechselwirkung mit kleinstem Kraftaufwand ein drittes Neues, was von ihnen selbst verschieden ist.

Damit haben wir ein weiteres überragendes Prinzip angedeutet. Der Organismus stellt im großen und ganzen stets eine Verbindung der Funktionen her, durch welche einzelne Teilsysteme unpermutierbar zusammengeordneter Apparate und Tätigkeiten sich als Kraft gegen das Übrige verhalten, welches dann die Stelle der Last vertritt. Die Stabilität der Person ist gerade an solchen Zuständen zu messen, in denen an jene Treiber die größten funktionellen Anforderungen, bis zur Gefährdung der eigenen Integrität, gestellt sind. Das gilt auch für die Wechselwirkung unseres Körpers mit einer äußeren Masse.

Wenn wir dabei ausgehen von der Korrelativität Sol-Gel-Bildung (vgl. o.), stoßen wir immer auf das Gleichgewicht zwischen Aktivator (Sensibilisator) und Stabilisator. Auf Reaktionshemmung (Schutz) und Enthemmung. Im Aktivator (Sol- und Gelbildung gewöhnlich vergesellschaftet) spielt neben dem Komplement der Amboceptor (Lecithin, Kephalin, Cholesterin), unspecifisch oder specifisch, eine wesentliche Rolle.

Mit dem Blute und den Gewebssäften kreisen aktive Stoffe, welche man seit langem als Enzyme anspricht. Die *Buchner*sche Alexintheorie schrieb proteolytischen Fermenten die Bakterienlösung durch die Körpersäfte zu

(„Alexin"theorie). Für die Enzymnatur sprach die Empfindlichkeit der wirksamen Substanzen gegen Erhitzung und die Bedeutung der Anwesenheit gewisser Neutralsalze sowie endlich der Einfluß der chemischen Reaktion. Dazu kam die Bekanntschaft mit den Tatsachen der Anaphylaxie. Noch deutlichere Anhaltspunkte als die Analogien mit den Fermenten im allgemeinen lieferte speziell die Erkenntnis der hämolytischen Serumwirkung, welche eine besonders große Bedeutung für die ganze Immunitätslehre gewann. Der komplexe Bau des Hämolysins (Komplement und thermostabiler Amboceptor) führte darauf, daß das Komplement erst dann auf die Erythrocyten einzuwirken vermag, wenn es einen geeigneten Amboceptor findet. Ähnliches wurde für die Bakteriolysine angenommen. Auch das Komplement ist schon für sich komplex (Mittel- und Endstück). Das mit Amboceptor und Mittelstück beladene Blutkörperchen heißt persensibilisiert. An dieser Stelle wäre auch schon auf die Enterokinase (*Schepowalnikoff*) hinzuweisen, welche bewirkt, daß der Darmsaft dem schwach aktiven Pankreassekret, einem Analogon des Komplements, zu starker Verdauungskraft verhilft. Nach *Delezenne* verhält sich die Kinase wie ein Amboceptor. *E. Fraenkel* (1914), später die englischen und die Breslauer Gerinnnungsforscher, zeigten, daß die von den Zellen herkommende Cytozym- (Thromboplastin-, Thrombokinase-) Wirkung der ätherlöslichen Fraktion (Lipoidgemisch) zukommt.

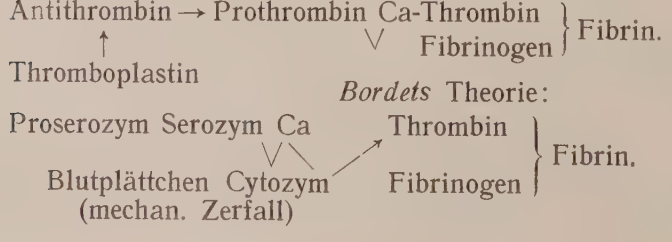
Es ist das kolloidchemische Phänomen gewesen, welches der Personenfrage in meinem Sinn einen wirklich durchdringenden und beherrschenden, auch klinisch fruchtbaren Kerngedanken geben sollte. Und zwar in seinen korrelativen Beziehungen zur strukturierten organischen Materie, sowie zu entsprechenden physikalischen, physikalisch-chemischen und chemischen Vorgängen im lebenden Organismus. Der zusammenhängende Weg von der chemischen Einheit zum Strukturgebilde und zurück bis zur Kontaktelektrizität bzw. den durch Hydratisierungsprozesse hervorgerufenen Potentialdifferenzen führt zu einer funktionalen Verknüpfung, worin die Änderung einer von diesen Erscheinungen, willkürlich als unabhängige Variable gesetzt, nach gewissen Gesetzen die Änderung aller übrigen bewirkt.

Die Blutgerinnung kann hier als Paradigma angeführt werden. Es wird zweckmäßig sein, zuerst die komplizierte Nomenklatur anzuführen:

Bordet:	*Howell:*	*Morawitz:*
1. Serozym	1. Prothrombin	1. Thrombogen
2. Cytozym	2. Thromboplastin	2. Thrombokinase

worin die je unter 1. und 2. angeführten Begriffe einander entsprechen, wenn auch die zugehörigen Gerinnungstheorien teilweise auseinandergehen.

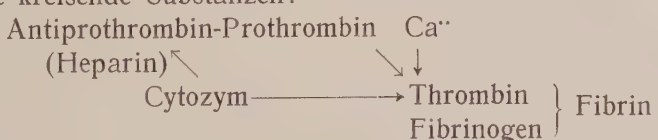
Das (einfachere) Schema *Howells* ist folgendes:



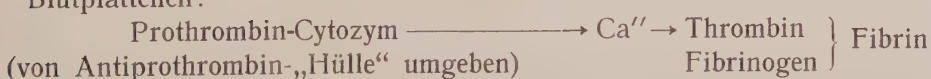
Einheitlicher Auffassung unterliegt die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin mit Hilfe des Thrombins. Der Unterschied zwischen *Howell* und *Bordet* liegt in der Freisetzung des Serozyms. Nach *Bordet* kreist dieses im Blute (inaktiv) in der Form des Proserozyms, welches durch physikalische Einflüsse erst zu Serozym umgewandelt wird, das endlich unter dem Einfluß der Ca-Ionen und des Cytozyms sich zu Thrombin umbildet. Nach *Howell* circuliert das Prothrombin (gleich Serozym) bereits frei im Blute; das ebenfalls frei im Blute vorhandene Antithrombin aber verhindert die Wirkung des Thrombins. Dieses Antithrombin wird durch Thromboplastin (Cytozym) „neutralisiert", so daß dann dem hierdurch freigewordenen Thrombin die Fibrinbildung möglich wird. *H. J. Fuchs* hat es unternommen, diese beiden Ansichten in Einklang zu bringen. Er geht hierbei von der Tatsache aus, daß die aktivierende thermolabile Substanz (Serozym, Prothrombin) auch im (*Ehrlich*schen) Komplement bzw. im (*Bordet*schen) Alexin enthalten ist. *Fuchs* hatte nämlich gezeigt, daß sich specifische Eigentümlichkeiten von verschiedenen Fibrinen (verschieden sowohl durch Artspecificität als auch dadurch, daß ihnen die Herkunft aus normalem und pathologischem Blut ausgeprägte Specificität erteilte) feststellen lassen. *Bordet* selbst war jedem Zusammenhang zwischen Alexin (vgl. o.) und Serozym abhold. Die Blutplättchen enthalten jedoch nicht nur, wie *Bordet* annahm, den thermostabilen Gerinnungsfaktor Cytozym, sondern (als die einzigen normalen Blutzellen) auch die thermolabile aktive Komponente, das Serozym (Prothrombin), weshalb mit sehr vielen sensibilisierten Blutkörperchen versetztes Serum, wie *Bordet* gefunden hatte, Blutplättchenzusatz noch Thrombin liefert. Damit schließt sich auch schon die Kette von Untersuchungen, welche zeigen, daß das Komplement bei der Abwehr gegen Verblutung eine ebenso ausschlaggebende Rolle spielt, wie bei den Abwehrvorgängen gegen in den Blutkreislauf eingedrungene fremde Organismen.

H. J. Fuchs stellt folgendes Gerinnungssystem auf:

Im Blute kreisende Substanzen:



Blutplättchen:



Gegen *Howell* schließt *Fuchs* sich an *Bordet* an, nach welchem eine Thrombinbildung ohne Cytozymbeteiligung abzulehnen ist. Fibrinuntersuchungen haben nämlich ergeben, daß selbst nach mehrtägigem Waschen in fließendem Wasser noch Phosphor in der Asche nachzuweisen, der keine bedeutungslose Verunreinigung ist.

Howell, der ursprünglich bloß einen einzigen Stabilisator (gerinnungshemmende Substanz), das Antithrombin, anerkannte, welches gegen das fertige Thrombin gerichtet ist, spricht später von der Möglichkeit eines Antiprothrombins, das bereits eine Wirkung gegen Prothrombin besäße. *Fuchs* bestätigt diese letztere Annahme. Nachdem Prothrombin mit dem aktiven thermolabilen Bestandteil

des Komplements identisch erwiesen war und sich daraus die Möglichkeit ergab, das hämolytische System als Test für Serozym-Prothrombin zu benützen, konnte *Fuchs* zeigen, daß alle organischen blutgerinnungshemmenden Substanzen im gleichen Maße auch antikomplementär wirken. Er fand weiter, daß Phosphatide, welche die gerinnungshemmende Fähigkeit der Substanz neutralisieren, gleichzeitig und in fast gleichem Maße ihre antikomplementäre Wirkung unschädlich machen. Endlich ergab es sich, daß aus thrombinfreiem, serozymhaltigem Plasma durch Hinzufügen von Gerinnungssystem und hämolytischem System die gleiche Substanz verbraucht wird: einerseits üblicherweise als Serozym, anderseits als Komplement bezeichnet. Also ist das Proserozym (*Bordet*) identisch mit Prothrombin-Antiprothrombin, das Antiprothrombin wird durch Cytozym derartig verändert, daß Serozym-Prothrombin frei wird, um weiterhin mit Cytozym unter Beteiligung von Ca-Ionen Thrombin zu bilden. Das Komplement„mittel"stück weist die gleichen Eigenschaften auf wie das Serozym. Intravenöse Injektion größerer Mengen von sensibilisierten Hammelblutkörperchen bewirken Komplementsturz, der parallel mit Gerinnnungsverzögerung geht. Plasma, dessen Serozym (durch Adsorption) vollkommen entfernt ist, hat auch seine Komplementeigenschaften ganz verloren; bei Wiederzusatz des entfernten Serozyms aber kehren sowohl seine komplementären Fähigkeiten wie auch sein autonomes Gerinnungsvermögen zurück. Das spontan ungerinnbare Plasma, z. B. der Hämophilen, entbehrt auch jeder Komplementeigenschaft. Gerinnungshemmende Substanzen wie Heparin, Hirudin u. a. wirken sämtlich auch antikomplementär.

Das Heparin ist übrigens ganz jüngst von *Howell* genauer bestimmt worden.

Die Reaktionen des gereinigten Heparins sind:

1. Prüfung auf P und N negativ (Natriumcyanidprüfung).

2. Kein Niederschlag mit Kupfer-, Zink-, Kadmium-, Nickel-, Eisen- und Platinsalzen. Wird durch basisches Bleiacetat niedergeschlagen.

3. Bariumhydroxyd gibt einen Niederschlag, der sich beim Erwärmen kanariengelb färbt.

4. Positive Reaktion für Kohlenhydrate mit Alpha-Naphtol.

5. Keine Reduktion mit *Fehling*scher Lösung, reduziert aber diese nach vorheriger Hydrolyse mit verdünnter HCl prompt.

6. Keine Farbreaktion mit Jod.

7. Positive Reaktion mit Naphtoresorcin auf Glukuronsäure: *Tollens*sche Probe. Heparinlösung pro cm^3 mit je 0·1 cm^3 alkoholischer Naphthoresorcinlösung versetzt, mit gleichem Volumen konzentriertem HCl sanft eine Minute gekocht und nachher 3—4 Minuten gekühlt. Ätherzusatz zeigt violette Zone, die Absorptionsstreifen D aufweist. Bei Benzolzusatz an Stelle von Äther langsamere Färbung. Bei Stehenlassen wies die Alkoholzone an Stelle violetter Farbe rote mit grüner Fluorescenz auf.

8. Für Glucuronsäure positive Reaktion mit Orcinol (Bials Reagens: 100 cm^3 HCl, 200 mg Orcinol, 4 gtt. $FeCl_6$): 2 cm^3 Reagens zum Kochen erhitzt und mit 1 Tropfen Heparinlösung versetzt weist schöne Grünfärbung auf, wie es bei Glucuronsäure und Pentosen der Fall. In wässeriger Lösung oder nach Extraktion mit Amylalkohol war ein Absorptionsstreifen zwischen D und C vorhanden. Bei Orcinol ohne Eisenchlorid (*Salkowski*) keine Farbreaktion, die aber auch bei aus Euxanthinsäure hergestellter Glucuronsäure negativ war. Obgleich Bials Reagens sowohl mit Glucuronsäure als auch mit Pentosen reagiert, schließt die Naphthoresorcinprobe letzteres hiebei aus.

9. Reaktion mit Parabromphenylhydrazin negativ. *Neuberg* (*Hoppe-Seyler* 1905, XLIV, 97) beschreibt eine krystallinische Hydrazinverbindung von Glucuronsäure und p-Bromphenylhydrazin, die durch Alkoholunlöslichkeit und specifische Drehung in Pyridin-Alkohol abs. Lösung charakterisiert ist. Dieses soll ein specifischer Nachweis für Glykuronsäure sein.

Goldschmied und *Zerner* (Ber. deutsch. chem. Gesellsch. 1913, XXVI, 113) stellten fest, daß die Reaktion auf unkontrollierbarer Grundlage beruht und kein genügender Glykuronsäurenachweis ist. Unsere Erfahrung stimmt damit überein.

10. Hydrolyse mit verdünnten Mineralsäuren zerstört die gerinnungshemmende Wirkung.

11. Beim Kochen mit verdünntem HCl (1—4) und Eindampfen zur Trockne weißer Rückstand, der in Wasser löslich, in Alkohol unlöslich ist. Wässerige Lösung reduziert *Fehling* und gibt Glucuronsäurereaktionen. Ebenso mit HNO_3 behandelte Heparinlösung (S.G. 1, 15) gibt nach Eindampfen einen dicken Rückstand, der teilweise in Alkohol löslich, zusammen mit körnigem oder krystallinischem anorganischem Bestandteil. Wässerige Lösung des Rückstandes reduziert *Fehling*. Wird bei Heparinreinigung nach Behandlung mit *Lloyds* Reagens vor der Bariumhydroxydfällung des Materials mit HNO_3 (S.G. 1, 15) auf dem Wasserbad behandelt, so finden sich beim Eindampfen Calciumsulfatkrystalle, wie sie bei der Herstellung von Mucinsäure aus Galaktose auftreten.

12. Elementaranalyse: 20,5% O; 3,75% H; 37% Asche.

Schlüsse: Heparin ist eine Glykuronsäureverbindung, die wahrscheinlich Calcium und Schwefelsäure im Molekül enthält. Die Tatsache, daß reduzierende Fähigkeit erst nach Säurehydrolyse auftritt, spricht dafür, daß es sich entweder um gepaarte Glykuronsäuren oder ein Kondensationsprodukt der Glykuronsäure handelt. Der niedrige C-Prozent-Gehalt spricht für letztere Annahme.

Fuchs fand bei quantitativer Untersuchung des Heparins, das als Stabilisator größtes Interesse beansprucht, eine fast vollkommene Übereinstimmung der Antikoagulation mit der Antikomplementwirkung. Nur rufen schon geringere Mengen, als sie zu deutlich sichtbarer Hämolyse notwendig sind, bereits das Auftreten von feinen Fibrinfäden hervor.

Es ist bereits erwähnt worden, daß die Blutplättchen neben Cytozym noch Serozym-Prothrombin enthalten. Das Knochenmark, von wo die Plättchen herstammen, besitzt gleichfalls einen Gehalt von Prothrombin und auch von Cytozym. *Fuchs* fand, daß eine Blutplättchenaufschwemmung bei Behandlung mit Ca wohl Thrombin, jedoch kein Komplement gibt, daß aber auch das Serozym, das mit Cytozym und Ca Thrombin gebildet hat, keine komplementäre Eigenschaft mehr aufweist. Die beiden Gerinnungsfaktoren stehen also in den Plättchen bereits in enger Verbindung. *Feissly* konnte überdies feststellen, daß sich speziell die Hämophilenplättchen nicht wie normale verhalten. Erst wenn sie mit Kochsalzlösung gründlich gewaschen sind, wirken sie wieder stark gerinnungsbeschleunigend. Umgekehrt bringen normale Plättchen Hämophilenblut zur Gerinnung. Zusatz von gerinnungshemmender Substanz (Pepton Witte, Hirudin, ersteres injiziert) macht die Plättchen gleichfalls widerstandsfähiger. Ob das Heparin die Plättchen als Schutzhülle umkleidet?

Bordet hatte schon angenommen, daß Cytozym und gerinnungshemmende Substanz, Antiprothrombin, sich nicht in monomolekularem Verhältnis neutralisieren. Zur Unschädlichmachung einer bestimmten Antiprothrombinmenge sei eine proportional viel größere Cytozymmenge nötig und umgekehrt: ähnlich also wie bei der Toxin-Antitoxin-Bindung. Serozym und Cytozym scheinen sich in verschiedenen Verhältnissen zu verbinden. Wenn man versucht, genau neutrale Mischungen herzustellen, findet man, daß sie trotzdem im bestimmten Maße aktiv sind: sowohl als Serozym, als auch als Cytozym; keine von beiden Hälften scheint vollkommen abgesättigt zu sein, wenn nicht die andere Hälfte in bemerkenswertem Überschuß zugesetzt wird. Man weiß, daß ähnliche Verhältnisse

bei Immunitätsreaktionen vorkommen, wie z. B. die Art der Vereinigung von Toxin und Antitoxin. Die Amboceptormenge, die, mit einer bestimmten Komplementmenge vereinigt, eine bestimmte Menge roter Blutkörperchen, auf die der Amboceptor specifisch eingestellt ist, löst, löst ferner eine bedeutend größere Blutkörperchenmenge, wenn die Komplementmenge vergrößert wird. Wird die anfangs erwähnte bestimmte Komplementmenge verringert, so kann durch Vermehrung der Amboceptormenge trotzdem die Lösung der bestimmten Menge roter Blutkörperchen erreicht werden. Das heißt: unspecifisches Komplement und specifischer Amboceptor ergänzen sich gegenseitig im bestimmten Maße. *Morgenroth* hat diese Erscheinung mit dem sog. „Überspringen" zu erklären versucht: die mit Amboceptor reichlich beladenen Blutkörperchen sind durchweg so sehr „sensibilisiert", daß das Komplementteilchen weniger „beansprucht" wird und infolgedessen von einem bereits gelösten Körperchen noch auf ein oder mehrere weitere „überspringen" und lösen kann. Bei *Bordet* findet also Neutralisation durch Überschuß der einen Komponente statt, bei dem letzteren Aktivierung durch Überschuß der einen der beiden Komponenten. Es ist sehr wahrscheinlich, daß — was bis jetzt vollkommen unbeachtet war — beides einer gleichen Gesetzmäßigkeit unterliegt. Für diese gibt es eine Hypothese: d. i. beide Komponenten enthalten eine gemeinsame Substanz, die sowohl aktivierend als auch neutralisierend wirken kann.

So erklärt es sich, daß das Serozym der Plättchen durch das daran gekettete Cytozym vor beträchtlichen Antiprothrombinmengen, wie sie normalerweise im Blutplasma kreisen, geschützt wird. Infolgedessen kann auch bei normalem Antiprothrombingehalt, der im Blute vorhanden das Serozym vor Cytozym schützt, der Plättchenzerfall mit Hilfe des stets konstant ionisiert zur Verfügung stehenden Ca schnellste Gerinnung bewirken. Umgekehrt schützt nach *Fuchs* das Antiprothrombin das frei kreisende Serozym vor der Vereinigung mit dauernd in geringen Mengen in die Blutbahn übertretendem Cytozym, von welchem beträchtliche Mengen vorhanden sein müssen, um einerseits die qualitativ geringeren Antiprothrombinmengen zu neutralisieren und dadurch das Serozym frei zu setzen, anderseits mit dem freigewordenen Serozym und Ca-Ionen die Bildung von Thrombin herbeizuführen. *Fuchs* betont wohl mit Recht, daß der erste Einsatz von Gerinnungsfaktoren in günstiger Präparation also von den Plättchen herrührt. Der spontane Zerfall des Heparins, das vollkommen dem physiologischen Antiprothrombin entspricht, erfolgt ebenfalls bei der durch Auffangen in Heparinlösung von normalem Blut hergestellten künstlichen Hämophilenblut; dieses ist komplementfrei, beginnt, je nach dem Heparingehalt, nach längerer oder kürzerer Zeit spontan zu gerinnen, wobei gleichzeitig auch die komplementäre Fähigkeit wieder zum Vorschein kommt. Es ist völlig sicher, daß das physiologische Antiprothrombin von der Leber an den Kreislauf abgegeben wird. Spontane Funktionsstörungen der Leber (Chloroform- und Phosphorintoxikation) spielen ja auch bei Blutgerinnungsanomalien eine wesentliche Rolle (man vergleiche auch die Herstellungsmethode des Heparins bei *Howell*).

Man sieht, die Regelung des Aktivator-Stabilisator-Gleichgewichts ist hier eine Leberfunktion (Leberexstirpation, Leberentnervung bewirkt Verzögerung der Blutgerinnung und Fibrinogenschwund, *Witte*-Pepton

ein Lebergift?). Fibrin enthält (*Howell*) ein Phosphatid (Cephalin): Injektion von größeren Phosphatidmengen bewirken Gerinnungsverzögerung, von sehr großen Mengen: Thrombosen mit tödlichem Ausgang.

Das Cytozym hat nach dem vorstehenden „Avidität" zu den beiden Gerinnungsfaktoren. *Fuchs* konnte nun zeigen, daß beim normalen Gerinnungsvorgang eines auf Hammelblutkörperchen sensibilisierten Kaninchenblutes ein Teil des Amboceptors im gewaschenen Fibrin wiederzufinden ist. Es liegt nahe, dem Amboceptor Phosphatidnatur zuzuschreiben. Denn bei Ausschaltung des gesamten Serozyms durch Adsorption und Ersatz durch normales Thrombin ist im dabei entstandenen Fibrin Amboceptor nicht aufzufinden, wohl aber läßt sich beim Einbringen des aus amboceptorhaltigem Blut stammenden Serozyms in serozymfreies normales Kaninchenplasma mit darauf folgender Gerinnung im Fibrin Amboceptor nachweisen. *Bordet* hatte fernerhin festgestellt, daß es möglich ist, specifische Phosphatide mit Cytozymcharakter durch entsprechende Antikörper vom Gerinnungssystem „abzulenken", was auch für obige Ansicht spricht. *Fuchs* findet denn auch, daß aus amboceptorhaltigem Serum ein eiweißfreies Phosphatid isoliert werden kann, das dem Amboceptor völlig entspricht: es besitzt die Fähigkeit, specifisch Blutkörperchen zu sensibilisieren, die bei Komplementzusatz prompt gelöst werden. Es wird aber nicht nur durch Blutkörperchen specifisch gebunden, sondern ebenso auch durch auf gleiche Weise aus ihnen hergestelltes eiweißfreies Phosphatid. Bei Vereinigung dieser beiden Phosphatide wird Komplement gebunden; während aber jedes der beiden Phosphatide die Fähigkeit hat, mit Serozym bei Ca-Anwesenheit Thrombin zu bilden, entsteht aus der quantitativ geeigneten Kombination beider miteinander reagierenden Phosphatide mit Serozym und Ca entweder gar kein Thrombin oder nur Spuren, die nicht im entferntesten an die Mengen heranreichen, die man aus der gleichen Serozymmenge mit den einzelnen Phosphatiden erhält.

Abgesehen von den schon in der Einleitung dargelegten Ideen liegen auch hier also Tatsachen vor, welche Verbindungsfäden spannen zwischen dem physiologischen Gerinnungsprozeß und immunbiologischen Verhältnissen. Und auch solche zur Sekretion. Frisches Vogelplasma liefert beim Schütteln mit Chloroform starkes Thrombin. Wird das Plasma vorher entkalkt durch Oxalat, werden Prothrombin und Thrombokinase mit der gleichen Behandlung gebildet und können durch Abzentrifugieren des Chloroforms aus der über dem Chloroform stehenden Flüssigkeit gewonnen werden. Bei mehrere Tage lang dauernder Chloroformbehandlung wird das Prothrombin zerstört und es bleibt nur Kinase in der Flüssigkeit enthalten. Ähnliche Kinasebildung, und in Anwesenheit von Calcium Thrombinbildung, geschieht, wenn Vogelplasma mit geeeigneter Menge Trypsin behandelt wird: zuviel Trypsin wirkt zerstörend! Die Trypsinmenge muß so genommen werden, daß sie gerade zur Neutralisation des im Plasma enthaltenen Antitrypsins ausreicht! Der Chloroformeffekt ist daher wahrscheinlich nichts anderes als die Freisetzung des normalen Trypsingehaltes im Plasma durch Zerstörung des Antitrypsins.

Das Stabilisator-Aktivator-Gleichgewicht im Blutgerinnungssystem kann nun nach beiden Richtungen verzerrt sein:

1. Stabilisatorübergewicht: Hämophilie.

2. Aktivatorübergewicht: Thrombosen. Beide sind keine dauernden, sondern zeitlich begrenzte Zustände!

Da zur Erreichung eines „Übergewichtes" schon ein beträchtlicher Überschuß einer der beiden übermäßig vorhandenen Komponenten vorliegen muß, um sich praktisch auswirken zu können, ist geringer Überschuß ohneweiters möglich: es kommt zu keiner Manifestation.

Dabei spielt (vgl. o.) der Begriff der Avidität eine hervorragende Rolle. Diese Avidität der thermolabilen, aktiven Substanz zu Phosphatiden verschiedener Konstitution spielt die Hauptrolle bei Immunitätsprozessen! Zum Beispiel ist die Avidität der thermolabilen aktiven Substanz zu den (pathologischen) Amboceptorlipoiden erheblich größer als zu physiologisch normalen. Worauf diese „Selektivität" beruht, ist bis jetzt noch unklar; ebenso wie ein Bild der Betätigung der thermolabilen aktiven Substanz, die Eiweißcharakter besitzt, noch nicht einwandfrei festgestellt werden konnte.

Jedenfalls sind zur Betätigung des lösenden ebenso wie des gerinnenden Systems konstitutionsähnliche Stoffe (Phosphatide) und gleiche Substanzen erforderlich. Beispiel:

1. Gerinnnung: Fibrinogen Cytozym-Serozym Calcium.

2. Hämolyse: Blutkörper-Amboceptor Serozym Calcium.

Der markanteste Unterschied in beiden Prozessen ist dabei folgender:

ad 1: Avidität: Serozym-Cytozym (unspecifisches Phosphatid: Cephalin!), daraus entstandenes System (Thrombin) hat Avidität zu Fibrinogen.

ad 2: Avidität: Blutkörperchen-Amboceptor (specifisches Phosphatid), zu daraus entstandenem System (sensibilisierte Blutkörperchen) hat Serozym Avidität.

ad 1 und 2: Zu beiden Prozessen, die durch das Serozym ausgelöst werden, ist Calcium erforderlich; ad 1: Cytozym-Serozym, ad 2: sensibilisiertes Blutkörperchen-Serozym.

Das System: sensibilisierte Blutkörperchen sind ebenfalls nur ein Phosphatid (Avidität von Hammelstromatalipoid zu Amboceptorlipoid!), zu dem das Serozym Avidität besitzt.

Beweis: Zur Blutgerinnung verbrauchtes Serozym macht keine Hämolyse, zur Hämolyse „verbrauchtes" Serozym macht keine Gerinnung mehr. Bei beiden Arten wird also das Serozym „verbraucht"!

Also: ad 1: Serozym-Phosphatid, ad 2: Hämolyse-Serozym-Phosphatid- (das kein Phosphatid mehr ist [*Bordet*]) Amboceptor

oder besser: ad 2: Hämolyse-Serozym-Phosphatid-Amboceptor (das kein Phosphatid ad 1 mehr ist [*Bordet*]).

Im Blute kreist also kein freies Komplement, sondern bloß „maskiertes". Diese Maskierung hängt von drei Komponenten ab:

1. der Prothrombin- (Serummenge) produktion; *a)* im Knochenmark, *b)* in der Milz, in der Leber, *c)* im reticuloendothelialen System (?);

2. der Antiprothrombinmengeproduktion; im reticuloendothelialen System, in der Leber (?), Sammelstelle und Abgabe Leber;

3. den Phosphatiden.

ad 1 und 2: Zunächst ohne Berücksichtigung von 3.

A. Überproduktion von 2, Maskierung zu kräftig: Hämophilie, Peptoninjektion, Thrombininjektion, Phosphatidinjektion in geeigneter Menge.

Folge: Zeitweise Komplementfreiheit bis zu akuter Verblutungsgefahr. Infektionsempfänglichkeit. Unmöglichkeit aktiver Sensibilisierung bei Hämophilie. Verbindung der Chokauslösung bei normalen sensibilisierten Tieren durch künstliche momentane Antiprothrombinerhöhung kurz vor Reinjektion zur Chokauslösung.

Kompensationsmöglichkeiten gegen die Übermaskierung: Thrombocytose (bloß zur Gerinnungskorrektur), Leukocytose (zur Herabsetzung der Infektionsüberempfindlichkeit).

B. Überproduktion von 1: Kein klarer Begriff. Stets Kompensation durch 2 (es wird entsprechend Antiprothrombin produziert) oder durch Infektionsbedingungen, die infolge größter Komplementaktivität es nicht zu zeiterfordernden (zur Thrombinbildung ist Zeit nötig) Gerinnungserscheinungen kommen lassen oder wenigstens bloß selten. Man erinnere sich an die fibrinöse Pneumonie bis zur Krise. Kompensationsmöglichkeiten: Thrombopenie, Leukopenie.

C. Überproduktion von 3: Bei Infektionen, Immunitäten kein momentan explosiver Vorgang, so daß plötzlich frei Phosphatide im Blute kreisen würden, sondern bloß „Bedarfsdeckung", d. h. Speicherung in Organen von Amboceptoren u. s. w. Kompensation von freien Phosphatiden durch Antiprothrombin, sonst eventuell „Schutz"kolloide um die Phosphatide (?). Bei künstlicher plötzlicher Phosphatidsteigerung im Kreislauf entsprechend der Menge Kompensation, Überkompensation, Thrombose.

Einzelne Bemerkungen dazu: Gerinnungsverschiebung (Verkürzung) 1 Stunde nach Mahlzeit; Rückkehr nach 3—4 Stunden.

In Krankheit: Komplementschwankungen. Bei fetten Tieren niedriger Kpl-Gehalt.

Heparin in genügender Menge bringt auch bereits begonnene Gerinnung (Thrombinbildung!) zum Sistieren.

Anaphylaxieplasma enthält Antithrombinüberschuß.

Behandlung von normalem Serum mit abgetöteten Dysenteriebakterien nimmt ihm sämtliche Bactericidie.

Bei großen Salzmengen (intravenöse) vorübergehende Bactericidieabnahme des Blutes, Kompensation nach kurzer Zeit. Geringe Salzmengen erhöhen die Bactericidie (3·10).

Phagocytose abgetötete Staphylokokken, die mit Äther extrahiert, bedeutend geringer als von normalen.

Phagocytose und Komplementose haben innige Beziehung zu Lipoiden!

Na intramuskulär macht Thrombocytose; ebenso Eigenblutinjektion!

Bei Leberentnervung von Katzen Hämophilie. Korrektur mit Cephalin.

Aderlaß hat normalerweise Verkürzung der Blutgerinnungszeit zur Folge. Bei vorheriger Milzexstirpation nicht!

Milzcontraction nach Aderlaß gibt also dem Blute gerinnungsfördernde Eigenschaften.

Bei fortgeschrittenen Thrombosen erheblich verlängerte Blutgerinnungszeit. Memento erhöhter Antitrypsintiter!

Hämophiliekorrektur mit Cephalin.

Totalpankreasexstirpation Gerinnungszeitverlängerung. Leukocytose als Kompensation!

Bei Hämophilen keine aktive, nur für kürzere Zeit passive Anaphylaxie!

Mit Chloroform geschütteltes Serum bekommt proteolytische und gerinnungsfördernde Eigenschaften.

Thrombosen unspecifisch, Kinase (Lipoid, Cytozym) teilspecifisch: arteigen beste Wirkung.

Intravenöse Thrombininjektion Gerinnungsverzögerung: Antiexzeß.

Inaktives Oxalatplasma: antithrombisch und antihämolytisch.

Teils zusammenfassend, teils vorschauend ist zu sagen, daß Immunreaktionen (kolloid-) chemische Reaktionen sind: die beteiligten Faktoren sind Produkte der Aktivität der Körpergewebe. Die Chemie der Immunität steht auf der gleichen Grundlage wie die Kolloidchemie der Enzyme. Die bisherige, allerdings unentbehrliche Nomenklatur, ad hoc im beschränkten Kreis bakteriologischer Fragen ohne Rücksicht auf das Ganze der Biologie herausgestellt, ist ebenso wie die klinische auf dem Gebiete der Vegetationsstörungen beinahe ein Hindernis.

Nicht bloß die Proteine haben antigene Wirksamkeit. Für unsere Betrachtungsweise ist prinzipiell, daß (*Obermeyer-Pick*) deren Spaltungsprodukte, selbst wenn alle zusammen injiziert werden, keine solche Fähigkeit mehr besitzen, trotzdem sie in ihrer kolloiden zusammengesetzten Form es waren. Künstlich zu kolloidalen „Molekülen" vereinigt, gewinnen sie die antigene Eigenschaft zurück. Die Lipine, als das bei Extraktion von Geweben und Blut mit Fettlösungsmitteln gewonnene heterogene Gemisch, besitzen zunächst wenigstens das Vermögen, mit Antikörpern zu reagieren. Aber ferner enthält der Gewebsextrakt der mit Ätherextrakten von Erythrocyten immunisierten Tiere Hämolysine; der antigene Bestandteil der roten Blutkörperchen ist ein Phosphatid. Auch steigert die Anwesenheit von Phosphatid z. B. die antigene Kraft von Bakterien. Die alkohollöslichen heterogenetischen Antigene von *Forssman* (vgl. o.) sind besonders durch *Landsteiner* berühmt gemacht. Sie bestehen nach ihm aus dem antigenen Faktor Proteid und aus Lipoid, welches mit dem antigenen Protein verbunden, ihm die heterogenetische Specificität verleiht. Das isolierte lipoide Element bildet ein wirksames heterogenetisches Antigen, wenn es nur mit Normalserum gemischt wird (Haptene).

Das Komplement oder Alexin gleicht schon insofern den Enzymen, als es tatsächlich die Zellen zerstört und hitzempfindlich ist. Es gibt nur eine Art von Komplement, welche im stande ist, sich mit vielen Sorten von Amboceptoren zu verbinden. Normales Meerschweinchenserum kann dazu gebraucht werden, das Komplement für eine Reaktion zwischen Ziegenserum und Rinderblutkörperchen zu geben oder zwischen Kaninchenserum und Typhusbacillen. Nur bestehen quantitative Unterschiede in der Aktivität des Komplements von verschiedenen Species. Abhängig ist dies von den Bedingungen innerhalb der Flüssigkeit, in welcher die Reaktion vor sich geht (andere anwesende [Schutz-] Kolloide u. s. w.). Normalerweise gibt es aber ein gemeinsames Komplement, das mit allen Arten von Immunkörpern reagiert. Man kann das Komplement

mit Mg-, Ca-, Ba- und SO_4-Ionen verbinden, wodurch es unwirksam wird; durch chemische Fällung können die Ionen vom Komplement getrennt werden. Säuren hemmen. Die Reaktion von Komplement mit sensibilisierten Blutzellen entspricht (*Liefmann*) mehr derjenigen zwischen Ferment und Substrat als der von Antigen und Antikörper. In seiner Wirkung, Bakterien zu lösen und Zellen, gleicht das Komplement den Enzymen. Die Kurve der Komplementwirkung ähnelt der einer Enzymwirkung (*Wells*). In Gemischen, in denen ein Immunserum auf Antigene eingewirkt hat, kann man Proteolyse nachweisen (Prinzip der *Abderhalden*schen Reaktion). Wenn Komplement bei der Proteolyse aufgebraucht wird, gilt dies auch z. B. für Pepsin. Auch dieses verbindet sich mit den Hydrolyseprodukten und behält ein Gleichgewicht nach den Gesetzen der Massenwirkung mit diesen bei (*Northrop*); Pepsin wird somit ebenfalls aufgebraucht.

Es ist im vorstehenden versucht worden, den Begriff einer centrenlosen Grundreaktion des Tiefenlebens, einer Erregungsförderung und Wiederherstellung durchzuführen. Dies schien möglich im Anschluß an das durchgreifende Paradigma der Blutgerinnung. Das Alkoholextrakt der Gewebe (Cephalin) geht mit CaCl eine chemische Komplexbindung ein unter Freiwerden von Säure. Bei schwachsaurer Reaktion entstehen weiters Komplexe von Eiweißlipoid. Ein katalytischer Prozeß, worin Ca ein Katalysator ist, dessen Wirkung durch Kontakt beschleunigt wird. Es hat sich gezeigt, in welchem Sinne das Komplement eingreift. Der ganze Vorgang ist Repräsentant der Konstitution bzw. des jeweiligen Grades der Erregung, relativ unabhängig von der Reizgröße.

Im vegetativen Muskel z. B. gibt es vorwiegend Haltung, im animalischen Zuckung (Tetanus) und Haltung. Den letzteren schützen die dem Nervus ruber übergeordneten nervösen Centren im Streifenhügel, den ersteren (vgl. den Blutegel) ebenfalls ganglionäre Apparate vor einem zuviel an Haltung (toxischer Erregung). Auch in allem, was mit Contractilität zusammenhängt, wird, das kann man schon jetzt sagen, das obige Schema qualitativ und quantitativ manifest. Auch hier fungiert Aktivator und Stabilisator.

Im Preßsaft der glatten und quergestreiften Muskeln finden sich (wenigstens) zwei Eiweißkörper, der eine, quantitativ reichlicher vorhandene, bei ultramikroskopischer Beobachtung optisch homogen, das *Fürth*sche Myogen, der andere enthält (vorgebildet?) Teilchen in *Brown*scher Bewegung (Myosin). Das Lipoid des Blutgerinungssystems ist ein Muskelextrakt (Herz). Es gibt eine Spontangerinnung des Muskelplasmas, welche durch Säuerung begünstigt wird (Agglutination der *Bolazzi*schen Myosingranula). Die Bildung speziell von Milchsäure im Muskel scheint nicht ausreichend, jenes Mehr an H-Ionen zu liefern, welche zur Säureproteinbildung und Säurequellung ausreicht. Wie schon *J. Loeb* vermutete, spielen hier die Eigenschaften der Salzeiweißverbindungen eine Rolle. Starre zeigen auch schon die glatten Muskeln. Nach dem Tode verlaufen die Warmblütermuskeln sämtlich in einem Starrezustand (rigor mortis). *Brücke* hat schon 1842 die Totenstarre auf dieselbe Ursache zurückgeführt wie die Blutgerinnung. In den Fünfzigerjahren des vorigen Jahrhunderts waren ähnliche Anschauungen herrschend geworden (Myosin von *Kühne*). Die Totenstarre löst sich (ohne Fäulnis) nachträglich, gerade wie das Fibrinkoagulum.

Ein „Myosinferment“ konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Die Kationen des Muskelplasmas (Ca?) würden als Katalysatoren vollständig ausreichen. Ich kann selbst sagen, daß die Gegenwart geringer Kalkmengen die Gerinnbarkeit des Muskelplasmas stark erhöht. Die Totenstarre führt unzweifelhaft zu Verkürzung und zum Dickerwerden des Muskels. Der totenstarre Muskel wird sauerer. Bei der Starre und bei der vitalen Contraction findet sich dieselbe Flüssigkeitsverschiebung. Die gewöhnliche Muskelcontraction ist, gegenüber dem Tonus, kaum etwas anderes als eine rasch vorübergehende Starre. Entscheidend ist die Beobachtung, daß Heparin die vitale Muskelcontraction hemmt.

19. Das Vorausgegangene hat gezeigt, daß der Stabilisator häufig kompensierend in Betracht kommt. Die Herkunft der Stabilisatoren ist zuletzt wohl auf die früher erwähnten Komplexantigene (Haptene) zu beziehen. Ein besonderes bemerkenswertes Beispiel ist die Wirkung des Thyroxins.

Auf eine so einfache Formel wie: Hyper- oder Hypothyreose, allein geknüpft an die Schilddrüse in einem passiven Gesamtorganismus, ausgedrückt nur in klinischen Symptomen, können wir heute die in Betracht kommenden experimentellen und klinischen Syndrome nicht mehr bringen. Selbst ein auf den Gesamtorganismus bezogener Begriff der Thyreotoxikose erschöpft nicht völlig das Kropfproblem. Eine einseitige Hormontheorie des Dysthyreoidismus endlich setzt die gelungene Isolierung eines oder mehrerer Sekretionsprodukte und daneben spezieller Thyreotoxine voraus.

Mir selbst scheint dringend geboten, die alten und neuen Tatsachen der Schilddrüsenpathologie für klinische Zwecke zunächst nur mit der Annahme zu ordnen, daß jegliche Hyperplasie der Glandula thyreoidea eine kompensatorische Bedeutung besitzt, wie es ja der allgemeinen Natur von Hyperplasie und Hypertrophie entspricht. Nach experimenteller Erfahrung gehört zur kompensatorischen Hypertrophie: Reduktion der Schilddrüse und richtiger Jodgehalt (*L. Loeb*).

Abgesehen von den malignen Neubildungen stellt sich der gestaltliche Prozeß bei den Kropfkrankheiten im allgemeinen als der gleiche dar in drei Etappen: Epitheliale Proliferation, kolloide Wiederherstellung (Follikularstruktur), vorzeitige Erschöpfung und Atrophie. Sehr verschiedene Injurien, fötale und postfötale (falsche Erblichkeit!), von innen und außen kommend, geben den Anstoß.

Ein Gespeichertsein von Schilddrüsenhormon in bestimmter Verteilung und Bewegung ist unbedingt nötig für den allem Funktionieren im Organismus der Corticalperson zu grunde liegenden Stoffwechsel, besonders für den anabolischen Wiederaufbau. Im entwickelten Körper also speziell für die Katalysierung derjenigen Atmungsweise, bei welcher viel Luftsauerstoff verbraucht wird.

Die Hormonspeicherung wird vollzogen und erhalten nur unter wesentlicher Mitarbeit der völlig ausdifferenzierten, normale Follikel enthaltenden Glandula thyreoidea. Voraussetzung für das Speichern sind gewisse primäre Spaltungsprodukte von Proteinen als Kerne von Schilddrüsenhormon. Der Eiweiß(abbau)körper, an welchen durch Glandula thyreoidea Jod gebunden wird, spielt im fertigen Hormon funktionell

die Hauptrolle. Gerade für die Speicherung eines aktiven Hormons ist aber auch maßgebend der Jodvorrat des Blutes. Und soweit unter pathologischer Speicherung noch möglich, kommt Jod in geeignet kleinen Mengen, kontinuierlich zugeführt, als Prophylakticum und als Heilmittel gegen jede Art von Kropf zur Geltung, indem es die Rückkehr von der proliferativen zur follikulären Struktur begünstigt.

Unmöglichkeit oder Unzulänglichsein der Hormonspeicherung in der Schilddrüse sind es, welche zusammen mit den Folgen davon für die Ausnützung der Schilddrüsenprodukte und ihrer Circulation im Organismus formalen Ausdruck finden in der Epithelproliferation der Glandula thyreoidea.

Gleichwohl ist größte Vorsicht geboten bei der Ausdeutung des momentanen histologischen Bildes in direktem Bezug auf den Funktionswert für Gegenwart und Zukunft.

Die Struma diffusa der Neugeborenen in den Kropfländern, welche bis zur Pubertät als Hyperplasie der Schilddrüse sich erhalten kann, erscheint allerdings verbunden mit Symptomen, welche zur Hyperthyreose gerechnet werden. Keinesfalls aber darf man mehr die Epithelproliferation gleichstellen mit vermehrter Sekretion. Die „stationäre" Form der Struma diffusa colloides des höheren Kindesalters und der Erwachsenen mit ihren fließenden Übergängen zur Struma diffusa parenchymatosa kann wohl genetisch angesehen werden als Rückkehr zum normalen Typus. Aber die Kolloidstruktur darf wiederum nicht als Zeichen geringerer Funktion hingestellt werden. Das gleiche gilt vom Adenom. Beides ist in Wirklichkeit unter diesen gestaltlichen Bedingungen zu beobachten: Hyper- und Hypothyreose.

Unsere praktische Beurteilung muß sich deshalb vorwiegend auf funktionelle Kriterien stützen.

Daß einmal gegebener Jodgehalt der Glandula thyreoida für sich allein dem Schilddrüsenprinzip noch nicht das Vermögen gibt, den Stoffwechsel zu regulieren, geht aus zahlreichen experimentellen Untersuchungen hervor. Die Gegenwart von Jod in der Verbindung muß natürlich einen Einfluß haben: Vermutlich macht es die aktiven Gruppen mehr reaktiv. Dieses gilt wohl besonders für die eine der beiden gewöhnlich für sich betrachteten Funktionen des Hormons, nämlich für den Einfluß auf die formale Differenzierung, z. B. der Kaulquappe. Aber gerade diese Wirkung scheint weniger specifisch zu sein: sie ist anderen Jodverbindungen, ja auch dem Jod für sich eigentümlich. Ich selbst zweifle jedoch nicht, daß das Jod des späteren Hormonmoleküls, schon im Zusammenhang mit der Geschwindigkeit seines Atomistischwerdens und durch äußere und innere Faktoren seiner Bindung an Eiweiß, die Speicherung und Aktivierung begünstigt.

Wie das aktive Thyroxin, ist auch Jodeiweiß an sich säureunlöslich. Bindung von Jod an Eiweiß erfolgt nicht ohne gleichzeitige Spaltung. Nebenprodukte dieser Spaltung sind Säuren. Auch das *Oswald*sche Jodthyreoglobulin ist besser in Alkalien als in Säuren löslich.

Welche Formel man dem Thyroxin auch zu grunde legt, es muß eine Umwandlung des aktiven in ein inaktives Hormon möglich sein, wie es als Reserve im Organismus gestapelt und bewegt zu denken ist. Sauerwerden des

Mediums muß das Hormon aktiv machen. Ein Drittelmilligramm des aktiven Thyroxins erhöhte bei einem Menschen von 150 Pfund schon merklich das Maß des oxydativen Stoffwechsels, 10 *mg* um 30%.

Geht man von einfachst möglichen Voraussetzungen aus, könnte man an eine An- bzw. Einlagerungsverbindung von Tryptophan bzw. Tyrosin und KJ, CaJ_2 u. s. w. denken. Die Einlagerungsverbindung (vgl. o.) würde dissoziierbar sein (H abgeben).

Unter sehr verschiedenen Bedingungen ist nun das Gleichgewicht zwischen Stapelung und Circulation gestört. Nicht etwa bloß bei Jodmangel. Auch bei sog. Hyperthyreoidismus wird wenig in der Glandula thyreoidea gespeichert. Die Lokalisation des ausgeschütteten Hormons ist nicht beschränkt auf einzelne Organe oder Systeme, sie erstreckt sich auf die Energieproduktion aller Zellen, ist als Oxydationssteigerung in vitro nachweisbar und äußert sich zuletzt in der specifischen Funktion der betreffenden Gewebe als Kraft und Formwechsel (*Plummer*).

Thyroxin beseitigt das ganze Syndrom eines vorhandenen Myxödems. Aber bei Kranken mit kompletter Atrophie der Glandula thyreoidea ist immer noch mehr als die Hälfte des normalen oxydativen Grundumsatzes erhalten; somit muß es andere chemische Vorgänge geben, welche den Basalumsatz einstellen. Es scheint, daß die Einverleibung von Thyroxin in den Organismus eine vorhandene Reaktion bloß auf ein normal hohes Maß reguliert. Wesentlich dafür muß für das *Kendell*sche wie für das *Haringtons*che Hormon die Säureanwesenheit im Protoplasma der Erfolgsorgane bzw. die Carbonatpufferung an der Peripherie sein.

Ganz im Einklang damit hat *H. Zondek* gefunden, daß im Bereiche der p_H des normalen Blutes (zwischen 7 und 7·7) die Schilddrüsenwirkung im physiologischen Modell (u. zw. der Kaulquappe) aufgehoben ist, während im Bereiche von 6·4—7 eine ausgesprochene Verstärkung erkennbar wird. Gleichermaßen wirkt Verbindung des Hormons mit Ca. Also die physikochemische Beschaffenheit des Erfolgsorgans ist ausschlaggebend. Im Blut kreist das Hormon inaktiv.

Der ganze Vorgang beruht also zunächst auf Autokatalyse im Verlauf des Eiweißstoffwechsels, wobei bestimmte Aminosäuren Verwendung finden. Diese Katalyse ist etwas erblich Gegebenes. An ihrer individuell-peripheren Regulation sind aber ganz andere, ebenso ursprüngliche vegetative Faktoren wesentlich beteiligt.

Im Experiment wirkt (nach *Plummer*) in der Norm das aktive Thyroxin nicht rapide und überhaupt, selbst in massiven Dosen, nicht direkt toxisch. Richtige experimentelle Anwendung des Thyroxins sind kontinuierlich zugeführte kleine Mengen. Zu lang fortgesetzte Gegenwart von Thyroxin in den Erfolgsorganen macht Kachexie und tötet eventuell. Thyreotoxikose ist symptomatisch identisch nur mit gewissen Formen des Thyreoidismus, nicht gerade mit Morbus Basedowii. Dieser letztere ist ein spezieller, durch Injektion von Thyroxin nicht allgemein und regelmäßig hervorrufbarer, offenbar konstitutionell mitbegründeter Fall (*F. Chvostek*).

Einmalig eingespritztes Thyroxin wird beim gesunden Hund und bei der Ziege zum Teil durch Galle und Urin unter gesteigerter Circulation ausgeschieden. Der Rest, etwa die Hälfte, wird von der speichernden Schilddrüse aus dem Blute entfernt und für die Gewebe unwirksam gemacht. Unter normalen Verhältnissen wird ein Gleichgewicht anzunehmen sein zwischen Schilddrüse, Blut und Erfolgsorgan. Thyreoidektomie steigert den Jodgehalt des Blutes. Schilddrüsendarreichung senkt ihn wieder aufs Gewöhnliche und Unterbrechung dieser Medikation bewirkt neuerliche Erhöhung.

Je nach dem physiologischen Bedarf ist (unter Regulation des vegetativen Systems, besonders auch unter dem Einfluß anderer Hormone) ein jeweils ausgleichbares periodisches Schwanken der den Geweben zur Verfügung gestellten Thyroxinmenge anzunehmen.

Einer der specifischesten Befunde, an welchen (seit *F. v. Müller* und *Magnus-Levy*) die experimentelle und klinische Untersuchung vor allem anzuknüpfen hat, ist die schon erwähnte Beziehung zwischen Thyroxin- und oxydativem Grundumsatz.

Hierbei ist aber wesentlich zu betonen, daß die oxydativen Prozesse durch die Schilddrüse nicht zu jeweiliger Produktion von Arbeit nach außen gesteigert werden, sondern für den Wiederaufbau bei der Muskelarbeit (Erholung) und für Wachstum und Entwicklung überhaupt. In diesem Zusammenhang ist von Interesse die in meinem Laboratorium von *R. Hirsch* und *E. Blumenfeldt* gemachte Beobachtung, daß der wachsende tierische Organismus gegenüber Schilddrüsenzufuhr sich anders verhält als der erwachsene. Der wachsende antwortet mit Einschränkung des Sauerstoffverbrauches und der Wärmebildung, selbst im Fieber. *Schiff* hat dieselbe Feststellung beim Menschen gemacht. Darin sehe ich eine Gunst der Verhältnisse. Man wird z. B. gerade in der Zeit, wo sie am nötigsten und aussichtsreichsten ist, die Jodprophylaxe des Kropfes vornehmen können. Auch der Praktiker kann daraus Gewinn ziehen.

Die Energieproduktion im Organismus kommt (vgl. o.) durch Spaltung und Oxydation zu stande. In zuckerhaltiger *Ringer*-Lösung unterliegt der Stoffwechsel von Gewebeschnitten einer Änderung nach drei Richtungen: Ansteigen der Atmung, Wachsen des respiratorischen Quotienten bis auf eins, Spaltung des Traubenzuckers zu Milchsäure. Aus dem Bicarbonat der *Ringer*-Lösung wird CO_2 ausgetrieben, als „Extra"kohlensäure neben der Atmungskohlensäure. Die Extrakohlensäure mißt (nach *Warburg*) die Kohlenhydratspaltung; die Atmung mißt die Kohlenhydratoxydation. Die O_2-Aufnahme bringt (nach *Meyerhof* durch Resynthese zu Kohlenhydrat) Milchsäure zum Verschwinden.

Sonach ist das Verhältnis Spaltung zu Oxydation überaus wichtig.

Die Atmung z. B. des Rattencarcinoms ist nach *Warburg* niedrig im Verhältnis zur Zuckerspaltung. Bei der Mehrzahl der Gewebe überwiegt aber die Oxydation. In der normalen Ratte z. B. haben (nach *Neuschlosz*) Gehirn und Nieren das größte O_2-Bedürfnis, muskuläre Organe schwächere Reduktionskraft.

Das Carcinom ist aus unserem Gesichtspunkte nur Paradigma eines rasch wachsenden und sich differenzierenden Gewebes, notabene: im cellulären Zusammenhang, aber doch gewissermaßen isoliert aus dem geordneten Verbande des Gesamtorganismus. Noch rascher, aber im geordneten Gewebs-

verbande wachsende Zellen (z. B. nach *Warburg* Hühnerembryonen des 2. bis 5. Bebrütungstages) brauchen kein solches Überwiegen der Spaltungsvorgänge aufzuweisen.

Adrenalin steigert die Reduktionsgeschwindigkeit des normalen Gewebes, setzt aber die Reduktionskraft der Tumoren herab. Schilddrüsenextrakt verstärkt die Atmung beider, diejenige von Krebszellen aber mehr.

Asher und dessen Schüler haben nun gefunden, daß schilddrüsenlose Ratten abnorm unempfindlich sind gegen O_2-Mangel, durch Fütterung von Schilddrüsensubstanz „hyperthyreotisch" gemachte Tiere dagegen hochempfindlich. In letzter Zeit lehrten *de Quervain* und seine Mitarbeiter, das *Asher*sche Experiment für die Zwecke pathologischer (Kropf-) Forschung zu verwerten.

Aus den Untersuchungen der Berner chirurgischen Klinik ergibt sich in erster Linie eine Abstufung der biologischen Wirksamkeit der Kropfsubstanz, welche vom Basedowkropf zum klinisch nicht „toxischen" Kolloidkropf, zum gewöhnlichen knotigen (adenomatösen) Kropf und schließlich zu den Formen des (in geringem Maße) immer noch wirksamen Kretinenkropfes absteigt. Im allgemeinen erweisen sich ja stark jodhaltige Strumen als wirksam, jodarme (jodfreie) als wenig aktiv. Es finden sich aber doch auch starker Jodgehalt und mäßige Wirksamkeit, besonders aber starke Aktivität bei geringem Jodgehalt; die Hauptrolle muß auch darnach der den Kern des Hormons bildende Eiweiß(abbau)körper spielen.

Von praktischem Werte ist ferner noch der Nachweis specifisch aktiver Eigenschaften im Venenblut der Schilddrüse (des Kropfes) und die Wirksamkeit auch des Armvenenblutes.

Nach allem fällt aber das Ergebnis des *Asher*schen Experiments in den Rahmen der beiden früher besprochenen Atmungsweisen *Warburgs*: er mißt den vorhandenen Abstand der Energieproduktion durch Spaltungs- und durch oxydative Prozesse, das Verhältnis Spaltung zu Oxydation wird durch die Glandula thyreoidea nach dem Sinne größeren O_2-Bedürfnisses stabilisierend mit anabiotischer Tendenz verschoben. Dem entspricht klinisch das Verhalten des oxydativen Grundumsatzes.

Nach den Beobachtungen der *de Quervain*schen Klinik müssen wir unbedingt eine Abgabe biologisch aktiver Substanz durch gewisse Kröpfe an das Blut auch dann annehmen, wenn klinisch die Erscheinungen von sog. Hyperthyreoidismus völlig fehlen. Das Thyroxin steigert, wie wir sahen, eine schon vorhandene Reaktion im Verhältnis von etwa 60 : 100. Warum bleibt nun bei Myxödem diese Katalysierung aus? Kann ferner das Syndrom des Hyperthyreoidismus in seinen so wechselnden Formen gewissermaßen bloß in einer überschüssigen Thyroxininjektion begründet sein, während sonst, vor- und nachher, im Organismus alles unverändert bleibt?

Die Antwort muß lauten: Thyroxin wirkt überhaupt nicht direkt toxisch, sondern im Rahmen von ihm beeinflußter, aber noch ursprünglicherer Reaktionen, deren Mechanismus sich aus bestimmten Gleichgewichten im vegetativen System ergibt. Thyroxin steht nur stabilisierend im Dienste höher

gewordener Bedürfnisse, im Dienste solcher ursprünglicher vegetativer Regulationen.

Allerdings sind die einschlägigen Verhältnisse sehr komplizierte und noch sehr wenig durchsichtig. Der richtende Einfluß von K und Ca ist nicht in allen Zellen der gleiche. Er ist ferner durch ausgesprochene periodische Schwankungen nach der entgegengesetzten Seite („Anpassung" genannt) ausgezeichnet. Ganglienzellen spielen ordnend hinein. Anderweitige Hormone konkurrieren. Für das Ganze des Organismus läßt sich der Elektrolytantagonismus nicht auf eine so einfache Formel bringen. Die Person ist kaum je in allen Teilsystemen gleich abgelenkt. Wohl ist es möglich, z. B. durch Ca-Darreichung per os im Harn menschlicher Versuchspersonen unter Vermittlung des Gesamtorganismus ebenso eine Abweichung des Verhältnisses von primären und sekundären Phosphaten nach den sauren hin zu erzielen (*Oehme, Bennat*), wie Ca-Konzentration aus gewissen isolierten physiologischen Modellen die Abgabe von H-Ionen veranlaßt (*Kraus* und *Zondek*). Im allgemeinen aber müssen wir uns bisher begnügen, daß Experiment und klinische Beobachtung hier tatsächlich greifbare und wichtige Abweichungen in dem Elektrolytverhalten aufweisen. Das Blut entschilddrüster Schafe ist kalkärmer als in der Norm. Schon vor Jahren hat *W. Scholz* in klinischen Fällen von Hyperthyreoidismus erhöhte Verausgabung von Phosphaten (Calciumphosphat) durch Nieren und Darm gefunden. Nach *J. Hollo* und *St. Weiss* bestände im M. Basedow alkalische Verschiebung der Blutreaktion neben herabgesetzter alveolarer CO_2-Spannung u. a. m.

Nach dem Gesagten bedeutet Thyreotoxikose schon an sich eine konstitutionelle Umstimmung; eine gegenüber der Norm zu starke Verschiebung der Energieproduktion im Sinne überwiegender Oxydation und einseitige Ausschläge einer ambivalenten vegetativen Regulation nach der Ca- (OH-) Seite in den Erfolgsorganen.

Analoge Ablenkungen der Elektrolytregulation, z. B. bei sog. Vaguslabilität, sind aber in Gruppen von Individuen typisch, vielleicht sogar erblich, auch außerhalb direkter Schilddrüsentätigkeit vorhanden. Solche Ablenkung vermindert schon für sich die allgemein notwendige funktionelle Beweglichkeit der Aciditätsverhältnisse in den Erfolgsorganen.

Kompensationen können da wie dort nötig werden. Im speziellen Falle der Tyreotoxikose, in welchem ein Ausfall in der Energieproduktion durch Spaltung ausgeglichen wird mittels eines Mehr an oxydativen Vorgängen anabiotischer Tendenz, muß das Gleichgewicht zwischen Stapelung und Circulation des Schilddrüsenhormons im Sinne der Circulation verschoben sein, weil das Thyroxin erst an der Peripherie wirksam wird. Morphologischer Ausdruck ist Epithelproliferation in der Glandula thyreoidea. Das der Hypothyreose eigentümliche Zurücktreten der Oxydation führt zuletzt ebenfalls zu herabgesetzter Speicherung in der Schilddrüse und damit auch zu analogen gestaltlichen Prozessen. Trotz dieser Gleichförmigkeit (immer wieder Epithelproliferation, Rückkehr zu Follikularstruktur, vorzeitige Atrophie als Etappen in verschiedener Kombination) muß es dem Wesen nach verschiedene Kröpfe geben. Nur etwa ein Viertel der exstirpierten Kröpfe ist ja auch wirklich mit klinischen Symptomen von Thyreotoxikose verknüpft. Neben den Strumen mit Thyreoidismus und, teil-

weise, sympathicotroper Ablenkung der vegetativen Regulationen finden wir bei Myxödem gewöhnlich sog. vagische Konstitution.

Die Grundlage der als Hypothyreose zusammengefaßten Fälle beruht einmal darauf, daß nicht Proteinabbauprodukte, welche den Kern des Schilddrüsenhormons bilden, in richtiger Art und ausreichender Menge zur Verfügung stehen; zum anderen, daß der Jodvorrat im Blute bzw. die Geschwindigkeit der atomaren Jodbindung und die Speicherungsmöglichkeit für Jod selbst ungünstig wird.

Nach experimentellen Erfahrungen gehört zu kompensatorischer Hypertrophie allemal Reduktion der Schilddrüse und Jod im Blute, nicht Darreichung von Schilddrüsensubstanz (*L. Loeb*).

Mit Jodmangel in der Umwelt müssen wir rechnen, wenn dieser auch nur den einen Faktor bildet. Vergleichende Untersuchungen über den Jodgehalt von Nahrungsmitteln, z. B. im kropffreien La Chaux de Fonds und im kropfverseuchten Signau (Schweiz) haben (*Th. v. Fellenberg*) wirklich bedeutend höhere Jodgehalte ergeben: das Trinkwasser von La Chaux de Fonds ist 20mal jodreicher als das von Signau.

Ein Mißverhältnis von entsprechendem Proteinabbauprodukten und Jod zu ungunsten der Jodbindung wird wohl zur Folge haben die Bildung wenig wirksamer und schlecht speicherbarer Vorläuferstufen des aktiven Hormons.

20. Es fragt sich endlich, ob das Gebiet, welches herkömmlich die Psychologie bearbeitet, nicht doch auch der objektiven biologischen Betrachtungsweise irgendwie zugänglich ist. Natürlich vorerst unter Zugrundelegung einer Hypothese, die aber nicht etwa die psychischen Probleme im herkömmlichen Sinne selbst enthalten oder eine physiologische Erklärung derselben durch Auffinden „materieller Korrelative“ versuchen darf, sondern bloß dem „Verhalten“ auf den letzten Grund geht, u. zw. nicht einseitig auf Grund der höchsten Abschnitte des Nervensystems. Damit bin ich beschäftigt.

Es wurde hier versucht, die anscheinend unermeßliche Mannigfaltigkeit des Lebens teils hypothetisch, teils tatsächlich auf einen kolloidchemischen Kern (die Tiefenperson) zusammenzuziehen. Auf den ersten Blick wird der Leser verwirrt sein vor lauter Kompliziertheit. Aber den Schluß bildet doch eine ungeheure Vereinfachung des Problems.

Das primäre Glaukom.

Von Dr. **B. Dohme,** Potsdam.

Mit 4 Abbildungen im Text.

Der Förderung unserer Kenntnisse von dem Wesen des primären Glaukoms haben in den letzten Jahren die Arbeiten vieler Forscher gegolten. Trotzdem hat die Glaukomfrage bis heute noch keine völlige Klärung gefunden. Mit Bestimmtheit können wir jetzt aber sagen, daß das primäre Glaukom keine lokale Organerkrankung des Auges darstellt, sondern daß es als Augenerscheinung einer Allgemeinerkrankung — in vielen Fällen wohl einer Störung des sympathischen Nervensystems — anzusprechen ist, wobei noch die Frage offen bleibt, ob es sich beim Glaukom um ein einheitliches Krankheitsbild handelt, oder ob, wie *Elschnig* meint, Glaukom nicht nur ein Sammelname für eine Reihe zum Teil ganz verschieden begründeter und verursachter Prozesse ist.

Die Frage der Glaukomentstehung, des Auftretens der pathologischen Drucksteigerung und Druckschwankung im Auge, hängt eng mit der Frage des Flüssigkeitswechsels im Auge zusammen. Galt bis vor kurzem noch unangefochten die *Leber*sche Theorie, die im Ciliarkörper ein echtes Sekretionsorgan sieht, das die Augenflüssigkeit absondert, die sich frei durch die Pupille in die Vorderkammer ergießt und im *Schlemm*schen Kanal ihren Abfluß aus dem Auge findet, so ist dieser Theorie trotz aller Verteidigungsversuche durch *Seidel* im letzten Jahrzehnt, vornehmlich durch die Arbeiten *Hamburgers,* manche Stütze entzogen worden. *Hamburger* bestreitet das Vorhandensein einer sekretorischen Strömung im Auge und erkennt für das gesunde Auge nur einen rein cellulären Stoffwechsel an, der sich zwischen den mit Flüssigkeit gefüllten Räumen und den angrenzenden Geweben abspielt. Er glaubt einen physiologischen ventilartigen Pupillenabschluß nachgewiesen zu haben, der im normalen Auge einen gleichmäßigen Flüssigkeitsaustausch vom hinteren Augenabschnitt zum vorderen verhindert. Die chemische Zusammensetzung des Vorderkammerwassers sei außerdem von der des Glaskörpers differenziert. Die Resorption des Vorderkammerwassers erfolgt nach ihm nicht im *Schlemm*schen Kanal, sondern durch die Irisoberfläche, unter Weiterleitung durch die Lymphscheiden der Bulbusgefäße.

Eine bedeutende Rolle bei dem Versuch der experimentellen Klärung der Streitfrage über den Ursprung der intraokularen Flüssigkeit hat die Beobachtung der Ausscheidung diffusibler Stoffe (Fluorescinnatrium) in das Kammerwasser

gespielt. Neben den genannten Autoren hat vor allem *Thiel* diesbezügliche Versuche angestellt. Auf perorale Gaben von 1·5—2 *g* Fluorescinnatrium beobachtete er mit dem Hornhautmikroskop im ultravioletten Spaltlampenlicht das Auftreten von Fluorescinnatrium im Kammerwasser. Er konnte an gesunden Augen keine Ausscheidung von Fluorescinnatrium nachweisen, sah dagegen in sämtlichen Fällen von Hypotonie, entzündlichen Veränderungen des Bulbus (Iridocyclitis) und an Augen mit klinisch nachgewiesenem Glaukom (bei einseitigem Glaukom auch am zweiten klinisch noch gesunden, aber wohl bereits prädisponierten Auge) einen deutlichen Austritt von Fluorescinnatrium aus der Hinterkammer in die Vorderkammer durch die Pupille ohne Beteiligung der Iris. Den gleichen Durchtritt des Farbstoffes sah *Thiel* aber auch an klinisch gesunden Augen bei Patienten mit denjenigen Erkrankungen des Centralnervensystems, für die *Kaffka* einen Übertritt des Fluorescins aus dem Plexus chorioideus in den Liquor cerebrospinalis nachgewiesen hatte (Tabes, Paralyse, Encephalitis lethargica). *Thiel* schließt aus seinen Befunden einmal auf einen — schon von *Seidel* behaupteten — Parallelismus zwischen Corpus ciliare und Plexus chorioideus als wahrscheinlicher Bildungsstätte des Kammerwassers, bzw. des Liquor cerebrospinalis, dann aber auf eine wichtige Rolle, die der Ciliarkörper bei der Mechanik des Glaukoms spielt im Sinne einer vermehrten Sekretion oder erhöhten Durchlässigkeit. Aus der Tatsache, daß die Miotica auch in den Fällen druckherabsetzend wirken können, in denen ein Einfluß auf den *Schlemm*schen Kanal nicht möglich ist (völlige Verwachsung des Kammerwinkels, Fehlen des Kanals bei Hydrophthalmus congenitus), folgert *Thiel,* daß dem *Schlemm*schen Kanal nicht die alleinige übergeordnete Rolle als Abflußweg zukommt, die ihm die *Leber*sche Lehre zuweist.

Solange diese grundlegenden Fragen über den physiologischen Flüssigkeitswechsel des Auges, über das Woher und Wohin der Augenflüssigkeit nicht geklärt sind, können uns theoretische Erörterungen und Experimente über die Mechanik des Glaukoms kaum weiterbringen und hauptsächlich aus klinischen Erfahrungen und dem Erfolg therapeutischer Maßnahmen müssen wir vorläufig Schlüsse ziehen, warum beim Glaukom der Augeninhalt im Verhältnis zur Größe und Elastizität der Augenkapsel vermehrt ist und warum entweder zuviel Augeninhalt produziert bzw. dem Auge zugeführt wird (Hypersekretionsglaukom) oder warum zu wenig Inhalt das Auge wieder verläßt (Retentionsglaukom).

Die klinischen Erfahrungen haben uns gezeigt, daß nicht nur intraokulare Momente für das primäre Glaukom von Bedeutung sind, sondern daß auch mannigfache Allgemeinstörungen des Körpers eine Rolle bei dem Zustandekommen der intraokularen Drucksteigerung und ihrer Folgen spielen. In erster Linie kommen hier Störungen des Herz-Gefäß-Apparates in Frage. *Wessely* glaubt ein völliges Parallelgehen zwischen Augendruck und arteriellem Blutdruck nachgewiesen zu haben. *Kümmel* fand an seinem Glaukommaterial den Blutdruck in 80% der Fälle erhöht und bei den meisten Glaukomkranken Störungen des Herz-Gefäß-Apparates, Befunde, die auch von *Gilbert* bestätigt werden. Ihnen gegenüber weist *Hertel* und mit ihm *Löhlein, H. Sattler* u. a. darauf hin, daß der Blutdruck beim Glaukom keine übergeordnete Rolle spielen könne, da bei Nephritikern mit hohem Blutdruck und auch sonst nach

plötzlichen Blutdrucksteigerungen Glaukom selten, anderseits nach erschöpfenden Krankheiten bei erniedrigtem Blutdruck eine Augendrucksteigerung häufig beobachtet werde.

Hertel sah nach starken seelischen Erregungen eine bedeutende Erhöhung des Blutdruckes und den Ausbruch eines akuten Glaukomanfalles; während sich der Blutdruck wieder zur Norm senkte, blieb der Augendruck erhöht. Neben dem Blutdruck spielt zweifellos auch die Blutfüllung der Gefäße eine wichtige Rolle beim Zustandekommen der intraokularen Tensionssteigerung. Darauf weisen vor allem die Versuche *Wesselys, Fromaguets* und *Hamburgers* hin, die durch Adrenalin trotz Pupillenerweiterung eine Senkung des Augendruckes erzielten, die wohl auf die Kaliberverengerung und Verminderung des Inhaltes der intraokularen Gefäße zurückzuführen ist, Versuche, die, wie später zu erwähnen ist, therapeutische Bedeutung erlangt haben. Nach *Löhlein* können Gefäßerkrankungen durch folgende Momente einen Einfluß auf den intraokularen Druck gewinnen: 1. durch eine Beteiligung der intraokularen Gefäße selbst an der Allgemeinerkrankung, 2. durch Steigerung des arteriellen Blutdruckes, 3. durch Behinderung des venösen Abflusses, 4. durch abnorme Blutverteilung (funktionell, psychisch und toxisch).

Hertel wurde durch die starken Augendrucksenkungen, die im Coma diabeticum beobachtet werden, zur Untersuchung der Blutzusammensetzung bei Glaukomkranken veranlaßt. Er fand, daß schon eine Blutzuckersteigerung von 8% genügt, um den Augendruck erheblich zu senken. Er fand dann bei den Blutuntersuchungen Glaukomkranker vielfach die osmotische Konzentration des Blutes herabgesetzt. Im Selbstversuch und am Glaukomkranken gelang es ihm, durch intravenöse Injektion von hypertonischer Kochsalzlösung den Augendruck erheblich herabzusetzen. Diese Unregelmäßigkeiten im Salz- und Wassertransport und die Beobachtung eines niedrigen Augendruckes bei Basedow und eines hohen bei Myxödem wiesen darauf, den endokrinen Drüsen eine besondere Beachtung beim Studium des Glaukoms zu schenken. *v. Hippel* hat nach dem *Abderhalden*schen Verfahren bei Glaukomkranken die zum endokrinen System gehörenden Organe untersucht und vielfach den Abbau von Thymus und Schilddrüse, in einigen Fällen auch von Pankreas und Nebenniere gefunden. *v. Imre* stellte ebenfalls bei Dysfunktion der endokrinen Drüsen Abweichungen des Augendruckes von der Norm fest. *Hertel* fand bei Tieren mit Basedowsymptomen und bei Verfütterung von Schilddrüsenpräparaten die Resorption eingespritzter Salzlösungen und die Druckverminderung beschleunigt. Er konnte nachweisen, daß schon Schilddrüsenverfütterung allein zur Druckverminderung führt. Er hat in gewissen Glaukomfällen durch Thyradentabletten günstige therapeutische Erfolge erzielt.

Erwähnt sei in diesem Zusammenhange noch die Glaukomtheorie *Fischers*, die auf seinen allgemeinen Forschungen über das Ödem beruht. Es sieht die Ursache des Glaukoms in einer chemischen Veränderung der Kolloidsubstanzen des Bulbus, die dadurch eine erhöhte Wassermenge zu binden vermögen. Diese Veränderungen werden durch Circulationsstörungen hervorgerufen, die zu einer Anhäufung von Kohlensäure und zu einer abnormen Bildung von Säuren führen, die die Kolloidsubstanzen zur Aufspeicherung von Flüssigkeit und zur Quellung

bringen. Schon *Hertel* hat die Belanglosigkeit des H-Ionengehaltes der Augenflüssigkeit für die Spannung des Auges nachgewiesen. Neuerdings glaubt nun *Meesmann,* ein gewisses Parallelgehen zwischen Augendruck und H-Ionen-Konzentration des Kammerwassers gefunden zu haben, u. zw. fand er Druckerhöhung gepaart mit stärkerer Alkalescenz des Kammerwassers. Er glaubte die Ursache für die Druckerhöhung in einer Gefäßverengerung, wie sie nach *Atzler* und *Lehmann* bei Abnahme der Acidität auftritt, in einer Behinderung des Abflusses der intraokularen Flüssigkeit durch eine „Laugencontractur" der Abflußwege zu sehen. Aber auch diese Befunde haben einer Nachprüfung durch verschiedene Forscher nicht standgehalten (*Kubick, Schmelzer, Seidel*).

Adamück hat als erster auf die Steigerung des intraokularen Druckes nach Reizung des Sympathicus hingewiesen. Entsprechend fanden *Horner, Schmidt-Rimpler, Abadie* u. a. nach Lähmung des Halssympathicus bzw. seiner Durchschneidung oder nach Entfernung des Ganglion cervicale superior eine Senkung des Augendruckes. Diese Ergebnisse wurden auf den Einfluß des Sympathicus auf den Blutdruck oder auf das Corpus ciliare, das als Sekretionsorgan angesehen wurde, zurückgeführt. Neuerdings hat nun *Ascher* nachgewiesen, daß der Sympathicus nicht nur die Gefäßweite, sondern auch die Wanddurchlässigkeit der Gefäße reguliert, daß bei Fehlen der Sympathicusinnervation die Permeabilität der Gefäßwände deutlich herabgesetzt ist. *Thiel* folgert aus diesen Untersuchungsbefunden, daß es sich beim Glaucoma simplex um eine Gleichgewichtsstörung im vegetativen Nervensystem im Sinne einer Sympathicotonie handle. Eine Stütze seiner Ansicht sah er einmal darin, daß man eine Suprareninmydriasis, die nach *Loewi* nur dann beobachtet wird, wenn sich die Nervenendapparate des Sympathicus im Zustande einer erhöhten Reizbarkeit befinden (Diabetes mellitus, Morbus Basedow), auch beim Glaukom findet, dann aber vor allem darin, daß es ihm bei Glaukomkranken gelang, den Augendruck durch ein den Sympathicus lähmendes Mittel, das Mutterkornpräparat Ergotamin (Gynergen), zu senken.

Auch *Hamburger* sieht die Ursache des Glaukoms in einer Gefäßneurose, aber im Gegensatz zu *Thiel* nicht in einer Steigerung, sondern in einer Herabsetzung des Sympathicustonus, in einer Erschlaffung der Vasoconstrictoren, die zu einer Gefäßatonie und passiven Hyperämie führt (Schwellkissen der Uvea).

Wir sehen, daß die Ansichten über die Ursachen des Glaukoms, über die Momente, die zur Steigerung des intraokularen Druckes führen, noch weit auseinandergehen. Wir wissen bisher nur, daß der physiologische und pathologische Flüssigkeitswechsel im Auge abhängig ist von einer Reihe intraokularer und allgemeiner Faktoren. Die Bedeutung dieser Faktoren ist aber noch umstritten (*Thiel*). Eine funktionelle Minderwertigkeit des intraokularen Gefäßapparates liegt dem Glaukom wohl zu grunde. Sie kann verschiedene Ursachen haben: Labilität des vegetativen Nervensystems (Klimakterium, endokrine Störungen), ferner anatomische Veränderungen (Arterio- und Arteriolosklerose, hervorgerufen durch Lues, chronische Intoxikationen wie Alkohol, Tabak u. s. w.) (*Dieter*).

Solange wir nicht imstande sind, in jedem Fall von primärem Glaukom die sicher oft komplizierten ätiologischen Beziehungen (*Löhlein*) aufzudecken, bleibt für uns der Nachweis der Steigerung des intraokularen Druckes und ihrer

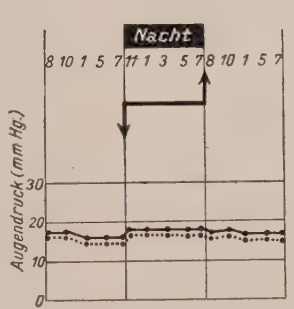
Folgeerscheinungen das Wichtigste, sowohl bei der Diagnose wie bei der Stellung der Prognose und der Wahl unserer therapeutischen Maßnahmen.

Die Erfindung des Tonometers hat uns ein Instrument in die Hand gegeben, das uns die exakte Bestimmung des Augeninnendruckes gestattet. Von allen Modellen, die in den letzten Jahrzehnten konstruiert wurden, ist das *Schjötz*sche Tonometer dasjenige, welches durch Einfachheit der Handhabung und Genauigkeit des Arbeitens die größte Verbreitung in der Praxis gefunden hat.

Leider ist bisher die Forderung einer centralen Eichstelle für Tonometer noch nicht erfüllt (mehrere Universitätskliniken haben sich zur Kontrolle der Apparate bereit erklärt, aber die centrale Stelle, die die Instrumente vor dem Verkauf prüft, fehlt noch), und es sind daher zahlreiche Instrumente im Handel, die wohl äußerlich dem *Schjötz*schen Apparat gleichen, durch Ungenauigkeiten im Gewicht oder in der Form einzelner Teile aber falsche Druckwerte angeben und Vergleichsmöglichkeiten kaum zulassen. Kontrollapparate, die mehrfach (*Comberg* u. a.) zur Justierung der Tonometer angegeben wurden, können wohl nachträgliche Störungen (Verbiegungen einzelner Teile) aufdecken, sind aber nicht im stande, die Fehlerhaftigkeit eines bereits in der Konstruktion falschen Instrumentes in allen Fällen nachzuweisen.

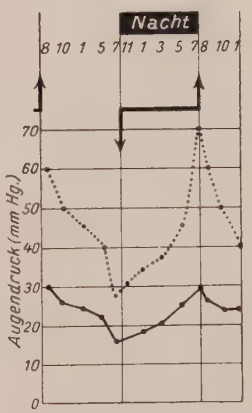
Die Tonometrie hat erheblich an Bedeutung gewonnen, seit zuerst *Köllner* und später in ausgedehnten Untersuchungsreihen *Thiel*, *Löhlein* u. a. auf die physiologischen und pathologischen Druckschwankungen hingewiesen haben. Wir haben aus ihren Arbeiten gelernt, daß der Druck auch des normalen Auges kein gleichbleibender ist, sondern gesetzmäßigen Tagesschwankungen unterliegt, wir finden den höchsten Augendruck in den frühen Morgenstunden, den niedrigsten am Nachmittage unter weitgehendem Parallelismus beider Augen (Fig. 65). Die Druckkurve des Glaukomauges verläuft ebenso wie die des normalen Auges, nur sind die Unterschiede zwischen niedrigstem und höchstem Druck im Laufe von 24 Stunden, die beim normalen Auge nur wenige Millimeter betragen, beim Glaukomauge erheblich höher (Fig. 66).

Fig. 65.



Tagesdruckschwankungen des normalen Auges. Ansteigen des Druckes in der Nacht um wenige Millimeter, Abfall am Tage. (Nach *Thiel*.)

Fig. 66.



Glaucoma simplex. Druckdifferenz zwischen Abend- und Morgendruck ca. 40 *mm*.

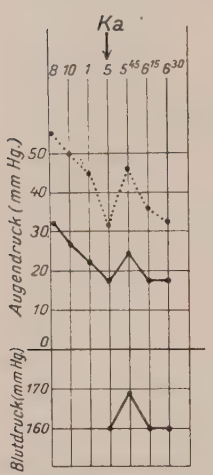
Nur bei einer Form des Sekundärglaukoms, bei Drucksteigerungen, die bei gleichzeitiger Ablatio retinae (in den meisten Fällen als Folge einer Schichtstaroperation) auftreten, scheinen Druckschwankungen vorzukommen, die der gewöhnlichen Kurve entgegengesetzt verlaufen, mit Druckhöhepunkten am Abend und niedrigem Druck am Morgen (*Raeder, Thiel*).

Die wichtige Lehre, die wir aus diesen Untersuchungen zu ziehen haben, ist die, daß wir uns nicht, wie wir es früher gewohnt waren, mit einer einzigen Druckmessung zu beliebiger Tageszeit beim Glaukomkranken oder -verdächtigen begnügen dürfen, sondern, daß wir den Augendruck mehrfach in Abständen im Verlauf von 24 Stunden messen und ähnlich wie die Temperaturen als Kurve

in Tabellen einzeichnen müssen. Gelegentliche Drucksteigerungen, höhere Zacken in den Tagesschwankungen und stärkere Abweichungen in den Kurven beider Augen können uns dann nicht entgehen und werden die Diagnose des Glaukoms stützen oder sichern. Als wichtigste Messung ist immer die Tonometeruntersuchung in den frühen Morgenstunden, ehe der Kranke das Bett verlassen hat, anzusehen.

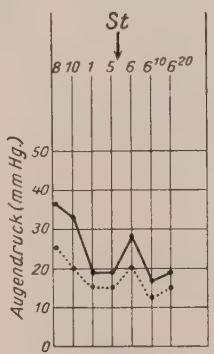
Eine weitere Bedeutung hat die Druckmessung gewonnen durch die von *Thiel* zur Frühdiagnose des Glaukoms angegebenen „Belastungsproben". Es gibt Glaukomaugen, die so auskompensiert sind, daß auch eine mehrtägige Druckkontrolle keinen Anhalt für die vermutete Glaukomerkrankung gibt, und doch reagieren solche Augen auf allgemeine oder lokale Blutdrucksteigerungen oder Änderung der Blutfüllung, die so gering sind, daß sie auf den Binnendruck des gesunden Auges keinen meßbaren Einfluß haben, mit deutlicher Tensionszunahme. So fand *Thiel* nach Trinken von Kaffee (50 *g* auf 200 *g* Wasser) nach etwa 45 Minuten bei glaukomkranken oder -disponierten Augen Drucksteigerungen bis zu 15 *mm* (Fig. 67) und ähnliche Steigerungen nach einem Tieflagern des Oberkörpers und Hochlagern der Beine nach 10—20 Minuten. Eine weitere Belastungsprobe besteht in einer Kompression der Venae jugulares mit einer Halsstaubinde, die ebenfalls vom gesunden Auge ohne Tensionsvermehrung vertragen wird, im glaukombereiten Auge aber zu merklichen Drucksteigerungen führt (Fig. 68).

Fig. 67.



Druckanstieg im Glaukomauge nach Kaffee.
(Nach *Thiel*.)

Fig. 68.



Druckanstieg im Glaukomauge nach Kopfstauung
(Nach *Thiel*.)

Zu diesen Belastungsproben kann man wohl auch die nach *Serr* durch Pupillenerweiterung, im Dunkelzimmer am Glaukomauge auftretende Drucksteigerung rechnen. Neuerdings hat *Feigenbaum* an dem *Thiel*schen Glaukommaterial diese im Dunkelzimmer auftretende Drucksteigerung näher untersucht und eigenartigerweise das Auftreten dieser Drucksteigerung auch an amaurotischen sowie pilocarpinisierten Augen gefunden, bei denen eine Pupillenerweiterung nicht auftrat. Er führt infolgedessen diese Tensionsänderung nicht auf die Pupillenerweiterung und die hierdurch verursachte Verlegung der Abflußwege, sondern auf eine Einwirkung des Lichtes auf die Gefäßnerven der Iris zurück.

Erwähnt seien in diesem Zusammenhange noch die Untersuchungen *Combergs* und *Stoewers*, die bei Betätigung der Brustmuskulatur bzw. der Bauchpresse sowie durch den Druck der Lider den Augendruck zu erheblichem Ansteigen brachten.

Neben der systematischen Kontrolle des Augendruckes ist für die Diagnosenstellung und Verlaufsbeurteilung des Glaukoms die genaue Gesichtsfeldbestimmung und -beobachtung von größter Wichtigkeit, um die oft früh-

zeitig auftretenden vom blinden Fleck ausgehenden Skotome oder die sprungförmige Einengung der nasalen Außengrenze zu erkennen. Diese Untersuchungsmethoden sind von um so größerer Bedeutung, als in den Anfangsstadien der Erkrankung häufig ophthalmoskopische Veränderungen noch ganz fehlen oder sich auf eine geringe, oft noch nicht sicher als pathologisch zu deutende nasale Verdrängung der Gefäßwurzel beschränken können. Auch in fortgeschrittenen Fällen kann das Hintergrundsbild zu Mißdeutungen Anlaß geben, da nicht selten wohl eine Abblassung der Papille, aber keine typische Exkavation zu finden ist. Die Pulsation der Gefäße, sowohl der Venen wie der Arterien, weist wohl auf eine glaukomatöse Erkrankung hin, ist aber nicht pathognomonisch.

An subjektiven Beschwerden sind vor allem der Kopfschmerz, dann die Abnahme des centralen Sehens, schnelle Zunahme der Presbyopie, allmähliche Einengung des Gesichtsfeldes, Herabsetzung des Lichtsinnes und entoptische Erscheinungen zu nennen, die auf eine glaukomatöse Erkrankung hinweisen.

Die medikamentöse Behandlung des Glaucoma simplex beherrschten bis vor wenigen Jahren die Miotica, das Pilocarpin und Eserin. Auf Grund der Untersuchungen *Wesselys* aus dem Jahre 1900, der als erster die Wirkung der Nebennierenextrakte an Tieraugen prüfte und nach ihrer Anwendung Drucksenkungen fand, haben zahlreiche Forscher (*Köllner, Rubert, Erdmann, Fromaguet* u. a.) die Nebennierenpräparate mit Erfolg bei einer Reihe von Glaukomkranken verwendet, bis vor wenigen Jahren *Hamburger* die Behandlung des Glaukoms mit dem Mydriaticum Suprarenin durch die Veröffentlichung der Krankengeschichten zahlreicher über lange Zeit mit Erfolg behandelter und beobachteter Kranker zur allgemeinen Anerkennung gebracht hat. *Hamburger* hat zunächst das Originalpräparat der Höchster Farbwerke in einer Menge von 0·2—0·3 cm^3 subconjunctival injiziert. Er sowie viele Nachuntersucher beobachteten in den meisten Fällen schon wenige Minuten nach der Injektion trotz maximaler Erweiterung der Pupille einen steilen Abfall des Augendruckes, u. zw. nicht nur am injizierten, sondern parallel verlaufend, wenn auch meist in geringerem Ausmaße ebenfalls am anderen Auge. Dieser Druckabfall hielt bei manchen Patienten 2—3 Wochen lang an und konnte durch erneute Injektionen nach seinem Abklingen wieder hervorgerufen werden. Auch wurden die Miotica mehrfach an Augen, an denen sie keine Druckherabsetzung mehr verursachten, nach den Suprarenininjektionen wieder wirksam. In mehreren Fällen riefen die Suprarenininjektionen allerdings die entgegengesetzte Wirkung, eine starke Drucksteigerung, die Auslösung eines akuten Glaukomanfalls hervor. *Thiel* hat unabhängig von *Hamburger* denselben günstigen Effekt an Glaukomaugen durch das Einstreichen einer 1‰igen Suprareninum-bitartaricum-Salbe erzielen können. Neuerdings empfiehlt *Hamburger* statt des linksdrehenden Originalsuprarenins das Glaukosan, ein Gemisch aus einem rechtsdrehenden Nebennierenpräparat und einem Brenzkatechin, ein Präparat, das auch in Tropfenform verwendbar ist und nur eine Lokalwirkung am Auge ohne Beeinflussung des Blutdruckes ausüben soll. *Hamburger* sieht die Wirkung der Nebennierenpräparate in der Contraction der Arterien, im Abdrosseln des zuführenden Blutstromes und in dem dadurch bewirkten Blutleerwerden und Zusammensinken des „Schwellkissens der Uvea".

Die drucksenkende Wirkung der Miotica, des Pilocarpins und Eserins, besteht sicher zum Teil in einer Erweiterung der Abflußwege der Augenflüssigkeit durch Ausbreitung der resorbierenden Irisfläche und Freilegung des Zuganges zur Kammerbucht und zum *Schlemm*schen Kanal. Das Adrenalin dagegen muß unzweifelhaft als Mydriatium auf die Abflußwege ungünstig, d. h. im Sinne einer Drucksteigerung wirken. Die Wirksamkeit des Adrenalins beruht wahrscheinlich auf seinem Einfluß auf den Füllungszustand der Blutgefäße. *Thiel* hat die Wirkung des Suprarenins sowie die der Miotica auf die Irisgefäße näher untersucht und gefunden, daß Pilocarpin und Eserin die zuführenden, vor allem aber die abführenden Gefäße erweitern, dadurch eine bestehende Stase beseitigen und eine schnellere Durchströmung mit saurestoffhaltigem Blut bewirken, daß Adrenalin dagegen die Stammgefäße und Capillaren kontrahiert. Im Glaukomauge tritt nach Adrenalin eine Drosselung der arteriellen Zufuhr im Aderhautgefäßpolster ein, durch Pilocarpin und Eserin werden die gestauten venösen Abflußwege geöffnet.

Die Kompression der Gefäße durch das Suprarenin erklärt aber nicht die häufig lang anhaltende Wirkung dieses Mittels. Neben der Wirkung der Medikamente auf den Füllungszustand der Uveagefäße müssen noch andere bisher wenig berücksichtigte Momente bei der Auslösung der Drucksenkung eine Rolle spielen. *Thiel* weist besonders auf die Wirkung der Arzneimittel auf die durch das vegetative Nervensystem regulierte Wanddurchlässigkeit der intraokularen Gefäße hin. Die durch das Adrenalin bewirkte maximale Contraction der Uveagefäße verengert die Endothelporen der Gefäßwandungen, so daß weniger Serumeiweiß durch sie hindurch in das Augengewebe übertreten kann und die infolge des Sympathicusreizes erhöhte Durchlässigkeit der Capillarwände nicht zur Geltung kommen kann. Die Versager der Suprarenintherapie und die gelegentliche Auslösung akuter Glaukomanfälle führt *Thiel* auf Erkrankungen der Blutgefäßwände zurück, die die Contraction der Gefäße verhindern und nur die sekundäre Gefäßerschlaffung zur Wirkung kommen lassen. Er will daher die Suprarenintherapie des Glaukoms auf die Fälle mit gesundem Gefäßsystem beschränken. *Thiel* nimmt an, daß auch Pilocarpin und Eserin durch Beeinflussung der Permeabilität der Gefäßwandungen druckherabsetzend wirken, indem sie „das zu gunsten des Sympathicus gestörte Gleichgewicht im vegetativen Nervensystem des Glaukomauges durch die Erregung des Parasympathicus ausgleichen".

In Verfolg dieser Erwägungen hat *Thiel,* wie bereits oben erwähnt, versucht, durch ein den Sympathicus lähmendes Gift die Tension von Glaukomaugen zu senken. Es ist ihm durch subcutane Injektion von Ergotamin (Gynergen) gelungen, bei Glaukomkranken erhebliche Drucksenkungen hervorzurufen, Erfolge, die auch von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt werden. Die subcutanen Injektionen (Durchschnittsdose: 3mal täglich 0·25—0·5 cm^3) können zum Teil oder ganz durch Verabreichung der im Handel befindlichen Gynergentabletten per os (je 1—2 Tabletten) ersetzt werden.

Im Adrenalin und im Gynergen sind uns in den letzten Jahren zwei wertvolle Mittel in die Hand gegeben worden, die uns starke Stützen sind im Kampf gegen die intraokulare Drucksteigerung, aber auch die Wirkung der altbekannten Miotica ist durch die neueren Glaukomarbeiten in ein anderes Licht gerückt worden. Der Nachweis der regelmäßigen Tagesdruckschwankungen hat uns den

günstigsten Moment gezeigt, in dem wir die Beeinflussung des Augendrucks versuchen müssen. Nicht auf dem Höhepunkt des Drucks lohnt es anzugreifen, sondern dann, wenn der Druck zu steigen beginnt. Äußere Umstände erschweren natürlich ein häufiges Träufeln der Miotica in der Nacht. Pilocarpin oder Eserin in Salbenform abends in den Bindehautsack gestrichen, ersetzen häufig, wegen der länger anhaltenden Wirkung gegenüber den Tropfen, die eigentlich notwendige Medikation in den Nachtstunden. Falls irgend angängig, soll aber trotzdem während der Nacht nochmals ein Mioticum gegeben werden. Auf jeden Fall aber lasse ich meine Patienten sofort nach dem Aufwachen mehrfach Pilocarpin oder Eserin träufeln. Die während des Tages zu verabreichenden Dosen müssen individuell an Hand der während mehrerer Tage aufgenommenen Druckkurven festgelegt werden.

Daß wir auch durch allgemeine diätetische und hygienische Maßnahmen den Zustand unserer Glaukomkranken zu beeinflussen suchen müssen, bedarf wohl keiner weiteren Erwähnung.

Ist auch in der medikamentösen Glaukombehandlung in der letzten Zeit ein erheblicher Fortschritt erzielt worden, so bleibt immer noch eine größere Zahl von Kranken, bei denen jede konservative Therapie versagt, bei denen der operative Eingriff den Augendruck zu senken versuchen muß. Die Indikation zur Operation ist zwar durch die neuen Mittel erheblich eingeengt worden und die Forderung *Hamburgers* ist bis zu einem gewissen Grade sicher berechtigt, daß wir erst zum Messer greifen dürfen, wenn alle medikamentösen Maßnahmen ausprobiert sind und trotzdem der Lauf der Krankheit nicht aufgehalten wird. Dem ersten Enthusiasmus über die Erfolge der neuen konservativen Therapie ist in der letzten Zeit wohl aber wieder eine gewisse Ernüchterung gefolgt, denn, abgesehen von den Fällen, bei denen trotz aller Arzneimittel der Augendruck nicht zu normalen oder wenigstens nur geringgradig erhöhten Werten abfällt oder bei denen trotz Normalisierung des Druckes die Funktion, sei es die centrale Sehschärfe, sei es die Gesichtsfeldausdehnung, weiter verfällt, zwingt uns immer häufiger die Unzuverlässigkeit der Patienten und die Unmöglichkeit der dauernden Kontrolle außerhalb des Krankenhauses das Messer in die Hand. Jede konservative Glaukomtherapie ist nur wirksam, wenn sie regelmäßig und dauernd angewendet wird, und daß hierin bei dem Leichtsinn und der Indolenz vieler Patienten eine große Gefahr liegt, ist wohl selbstverständlich. Aufzuschieben ist durch die moderne medikamentöse Therapie der chirurgische Eingriff wohl in vielen Fällen, aber früher oder später kommt ein großer Teil von ihnen doch zur Operation.

Seit der Entdeckung der druckherabsetzenden Wirkung der Iridektomie durch *Albrecht v. Graefe* ist eine Unzahl von Glaukomoperationen angegeben worden, die teils nur eine Abänderung der alten klassischen Iridektomie darstellen, teils eine Fistelbildung und ein Absickern intraokularer Flüssigkeit in das subconjunctivale oder suprachorioidale Gewebe erreichen wollen. Alle Operationsmethoden haben Vorzüge und Nachteile. Keine hat sich als Operation der Wahl allgemeine Anerkennung verschaffen können.

Die häufigen Versager der Iridektomie hat man zu vermeiden gesucht, indem man den Schnitt statt mit der Lanze mit dem *Graefe*schen Schmalmesser anlegte,

in der Hoffnung, so besser und sicherer in den Kammerwinkel vordringen und leichter die Iriswurzel abtrennen zu können. Die Erfolge dieser Operationsmethode unterscheiden sich aber nicht von denen der Lanzeniridektomie, wenn sie auch wegen des Vorteils des deckenden Bindehautlappens von vielen Operateuren bevorzugt wird. Auch der Ersatz der totalen Iridektomie durch die Ausschneidung nur eines peripheren Stückes der Regenbogenhaut bietet gegenüber der *Graefe*schen Methode keine Vorteile, so daß heute wohl allgemein die Ausführung der Iridektomie als Glaukomoperation auf die entzündlichen sowie sekundären Fälle bzw., wie die Sklerotomie, auf die akuten Anfälle beschränkt wird.

Die Mißerfolge der Iridektomie und besonders der nach dieser Operation häufig beobachtete plötzliche Funktionsverfall haben die Anregung zur Erfindung neuer Operationsmethoden, besonders der fistulierenden, gegeben. Unter diesen ist wohl die *Elliot*sche Trepanation heute die am häufigsten ausgeführte. *Wessely* rechnet bei ihr mit 70%igen Erfolgen. Allerdings glaubt *Wolffrum* an mikroskopischen Präparaten elliotierter Augen nachgewiesen zu haben, daß die Fistel nicht offen bleibt, sondern bald wieder zuwächst, und sieht die Wirkung der *Elliot*schen Operation nicht in der Fistelbildung, sondern in der mit ihr verbundenen Iridektomie. In einer großen Zahl von Fällen besteht aber zweifellos auch noch lange Zeit nach der Operation eine offene Fistel, u. zw. nicht selten sogar eine Fistulierung durch die Bindehautdecke hindurch, vielleicht nach *Elschnig* hervorgerufen durch eine Maceration der Bindehaut infolge der ständigen Berührung mit dem Kammerwasser des glaukomatösen Auges. *Elliot* selbst glaubt, diese freie Fistel durch Touchieren mit Höllensteinlösung beseitigen zu können. Diese freie Fistel birgt das Gefahrenmoment in sich, dessen wegen die *Elliot*sche Operation von vielen Seiten abgelehnt wird, die Gefahr der Spätinfektion. Neuerdings wird wohl mit Recht darauf hingewiesen, daß diese Gefahr vielleicht doch überschätzt wird, denn bei geeigneter Technik und Auswahl der Fälle (Ausscheidung der Patienten mit erkrankter Conjunctiva, Anlage der Fistel unter dem deckenden Oberlid) ist die Zahl der Spätinfektionen doch nur gering und meist gelingt es auch, der ausgebrochenen Infektion ohne Funktionsschädigung Herr zu werden. Die häufig kurz nach der Trepanation auftretende Aderhautabhebung legt sich meist nach kurzer Zeit wieder an. *Enroth* weist neuerdings auf das häufige Auftreten (29%) von Linsentrübungen nach der *Elliot*schen Trepanation hin, doch ist dieselbe Beobachtung wohl nach allen Glaukomoperationen zu machen.

Die Sklerektomie nach *Lagrange* ebenso wie die Iridenkleiesis haben, trotzdem ihnen die Gefahr der Spätinfektion nicht anhaften soll, wenigstens in Deutschland die *Elliot*sche Trepanation nicht verdrängen können. *Heine* hat mit der Iridodialyse versucht, unter partieller Ablösung des Ciliarkörpers einen Abfluß des überschüssigen Kammerwassers nach dem suprachorioidalen Raum zu schaffen. Ob die druckherabsetzende Wirkung dieser Operation wirklich auf der Schaffung neuer Abflußwege oder auf einer Schädigung des Ciliarkörpers beruht (*Salus*), ist noch umstritten. Neuerdings hat *Schieck* empfohlen, die *Elliot*sche und *Heine*sche Operation zu verbinden, indem er die Loslösung eines Ciliarkörperteiles von einer in der Corneoscleralgrenze gelegenen Trepanationsöffnung aus in der Richtung von vorn nach hinten ausführt.

Über die Entwicklung der Lehre von den Vitaminen und über die Rachitis als Avitaminose.

Von Priv.-Doz. Dr. **H. Kürten,** Halle a. d. S.

Mit 6 Abbildungen im Text.

Inhaltsübersicht.

Seite
I. Die Entwicklung der Lehre von den Ergänzungsstoffen der Nahrung 411
II. Die Rachitis als Avitaminose 415
1. Erste Auffassungen 415
2. Geographisch-ethnologische Verbreitung der Rachitis und Lichttheorie 416
3. Die Ernährungs- und Vitamintheorie 419
4. Die experimentelle Rattenrachitis 423
5. Vom Kalk und Phosphatstoffwechsel 425
6. Die „acidotische Stoffwechselrichtung" 428
7. Die Aktivierung des Provitamins 430
8. Die Isolierung des Vitamin D 432
Literatur 437

I. Die Entwicklung der Lehre von den Ergänzungsstoffen der Nahrung.

Die Entwicklung der Lehre von den Ergänzungsstoffen der Nahrung ist in der modernen Biologie und Klinik ohne Beispiel. In anderthalb Jahrzehnten hat sich ein Wissensgebiet entwickelt, dessen Stoff — den Rahmen eines Lehrbuches überschreitend — bereits nach handbuchmäßiger Darstellung drängt.

Wie konnte diese Lehre in einer selbst für heutige Begriffe so kurzen Zeit festen Fuß fassen und Schritt für Schritt sicheres Neuland erobern? War ihr nicht der Boden schon bereitet?

Nein — wenn wir daraufhin den physiologischen Unterricht um das Jahr 1913 prüfen, und ja — wenn wir rückschauend die Hauptetappen markieren, die die Entwicklung jener Lehre bis zum Jahre 1913 kennzeichnen!

Der physiologische Unterricht jener Zeit vermittelte als neueste — und wie man glauben konnte letzte — Errungenschaft in dem Stoffwechsel- und Ernährungskapitel die Größe des Stoffverbrauchs, die Grundlagen des Kostmaßes, die Isodynamie der Nahrungsstoffe und die specifisch-dynamische Wirkung der Eiweißkörper. Um diesen Entwicklungsstand unseres Wissens gebührend zu würdigen, verlohnt

sich festzuhalten, daß eine eigentliche Wissenschaft auf dem Gebiet des Stoffwechsels und der Ernährungslehre erst seit *Lavoisier* und *Justus v. Liebig* existiert. In der Folgezeit spiegelt dann die Ernährungsphysiologie die jeweiligen Entwicklungsstadien der Chemie wieder. Namentlich waren es *Pettenkofer* und *Voit*, die sich vor *Rubner* hier bleibende Verdienste gesichert haben.

Um diese Zeit hatte auch die Eiweißchemie durch die klassischen Untersuchungen von *Emil Fischer* und von *Kossel* gewaltige Fortschritte gemacht. So lernte man die verschiedenartige Zusammensetzung der Eiweißkörper kennen und unter anderem die große Bedeutung der Aminosäuren mit aromatischem Kern, des Tyroxins und Tryptophans. Anscheinend konnte der Körper diese selbst nicht aufbauen und war zum normalen Leben auf ihre Zufuhr angewiesen. Die Forschung war mit der grundsätzlichen Frage beschäftigt, ob es möglich sei, Mensch und Tier mit sog. „reinen" Nahrungsstoffen, wie Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten, Wasser und Salzen, zu erhalten und zu ernähren. Als Versuchstier diente gewöhnlich der Hund. Die Versuchsdauer war nach Tagen bis zu wenigen Wochen bemessen. Unter diesen Umständen kam ein größerer Teil der Autoren zu dem Ergebnis, daß es durchaus möglich sei, den Körper in der vorstehenden Weise zu entwickeln, funktions- und fortpflanzungstüchtig zu erhalten!

Aber was die sog. „Reinheit der Nahrungsstoffe" anlangte, so ließ sie zunächst noch zu wünschen übrig. Und auch die Dauer der Versuche erschien bereits damals manchen Autoren viel zu kurz bemessen. Zudem war nach den Erfahrungen einer späteren Zeit der Hund ein wenig geeignetes Versuchstier insofern als die zu erwartenden Krankheitssymptome gerade bei ihm weniger ausgesprochen sind als z. B. bei Tauben und Ratten!

Und wenn wir darauf hinweisen, daß trotz dieser antastbaren Beweisführung die Existenz unbekannter Nährstoffe von so hervorragenden Forschern wie *Röhmann, Osborne* und *Mendel* u. a. noch 1913 und später in Abrede gestellt wurde, so ist damit zur Genüge angedeutet, wie wenig der physiologische Unterricht und die Mehrzahl der Laboratoriumsforscher der Lehre von den Ergänzungsstoffen den Boden bereitet haben. Das ist bei einer so eminent praktischen Bedeutung dieser Lehre schließlich durch die Praxis, u. zw. in Experimenten von ungewöhnlichen Ausmaßen geschehen!

In Japan hatte das Heer und besonders die Marine noch um 1880 sehr große Verluste durch Beriberi zu verzeichnen gehabt, trotzdem diese Truppen calorisch stets ausreichend ernährt worden waren. Nachdem deshalb im Jahr 1882 *Takaki* die Reisdiät insofern geändert hatte, als er sie durch Brot, Fleisch, Obst und Gemüse ersetzte, war diese Erkrankung so gut wie verschwunden und trotzdem der Calorienwert der Nahrung gesenkt worden war, stieg darnach das durchschnittliche Körpergewicht beträchtlich an.

Auf Java konnte *Vordermann* in den Jahren 1895—1896 an Gefangenen nachweisen, daß die Beriberi in Beziehung stand zu dem dauernden Konsum von poliertem oder geschliffenem Reis. Es entfielen

z. B. bei Ernährung mit weißem Reis auf 150.000 Gefangene 4201 Beriberifälle und bei unpoliertem Reis auf rund 100.000 deren nur noch 9!

Diese Feststellungen *Vordermanns* wurden durch *Braddon* an einem großen Material des Malayischen Archipels bestätigt. *Braddon* fand, daß Stämme, die nichtpolierten Reis aßen, sondern die Spelzen durch Dämpfen des Reises entfernten, frei von Beriberi blieben.

An die Beobachtung *Vordermannns* knüpfte eine Feststellung *Eijkmans* an, nach der durch das Polieren des Reises Substanzverluste eintreten und z. B. die Kleienschale und das Silberhäutchen in Verlust gerät. Anderseits vermochte er die Beriberi klinisch zu bessern durch einen wässerigen Kleieauszug, dessen Wirkung als antitoxisch aufgefaßt wurde. Auch gelang *Eijkman* durch einen Zufall die Entdeckung der experimentellen Hühnerberiberi, deren Bedeutung er voll erkannte. Wurde es doch durch sie möglich, von den Beobachtungen an Menschen abzukommen und in kurzen Fristen größeres Beobachtungsmaterial zu sammeln! Bei seinen weiteren Forschungen suchte *Eijkman* dann den „Nahrungsdefekt“ unter den Mineralstoffen, wodurch er von der bereits beschrittenen Fährte wieder abgeriet. *Grijus*, der *Eijkmans* Angaben voll bestätigen konnte, scheint zuerst erkannt zu haben, daß in der Nahrung Stoffe enthalten sind, deren Fehlen für den Stoffwechsel des peripheren Nervensystems von Bedeutung ist. Es gelang ihm — wie vorher *Eijkman* aus Kleie — so aus einer Bohnenart (Phaseolus radiatus) und auch aus Fleisch einen Beriberi heilenden Extrakt zu gewinnen, der durch Erhitzen auf 120° unwirksam wurde. Nachdem von *Bréaudat* Reiskleie mit Erfolg zur Behandlung der menschlichen Beriberi verwendet worden war, versuchten *Fraser* und *Stanton* aus ihr die wirksame Substanz zu isolieren. Sie kamen auf Grund ihrer Analysen zu der Auffassung, daß phosphorarmer Reis Beriberi auslösen könne und empfahlen deshalb den Phosphorgehalt als praktischen Wertmesser des Reises. Auf diesen Angaben von *Fraser* und *Stanton* fußend, hat *Schaumann* die Beriberi als eine durch den Mangel an organischem Phosphor bedingte Stoffwechselstörung angesprochen und eine ebensolche auch für die Schiffsberiberi und den Skorbut verantwortlich gemacht. Seine Auffassung fand Anklang und blieb vorherrschend, bis sie durch die Vitaminlehre abgelöst wurde.

Zweihundert Jahre zurück liegen die Beobachtungen eines österreichischen Feldarztes *Kramer*. Er bekam es 1720, in einem Feldzug gegen Ungarn, mit Massenerkrankungen an Skorbut zu tun, den er für eine Krankheit erklärt, gegen die „eine Kur in der besten Apotheke nicht zu finden ist. Pharmazie hilft nicht, ebensowenig Chirurgie. Nehme Acht vor einer Blutung, scheue Quecksilber wie Gift. Man kann versuchen, das Zahnfleisch einzureiben, alles vergeblich. Kann man aber grüne Gemüse erhalten, kann man eine genügende Menge der edlen antiskorbutischen Säfte herstellen, stehen Apfelsinen, Limonen oder Citronen zur Verfügung oder deren präservierte Pülpe oder Saft, so daß man daraus eine Limonade herstellen kann, oder in Mengen von 3—4 Unzen selbst verabreichen, dann ist man im stande,

das schreckliche Unheil ohne Hilfe von außen zu kurieren." Als man ihm auf sein Betreiben aus der Heimat trockene antiskorbutische Kräuter schickte, mußte er hilflos Tausende sterben sehen.

Bachstrom faßte schon 1734 den Mangel an frischen Gemüsen als die primäre Ursache des Skorbuts auf, nicht aber mehr kaltes Wetter, Seeluft und Salzfleisch! Und *Lind* hat 1757 über die Heilung zahlreicher Skorbutfälle durch Apfelsinen- und Citronendarreichung berichtet. Er hat auch schon die Heilung besonders schwerer Fälle in kurzen 6 Tagen vor sich gehen sehen. Erst anderthalb Jahrhundert später wurde von *Barlow* der kindliche Skorbut, die sog. *Möller-Barlow*sche Krankheit, auf das Verabreichen von langerhitzter Milch zurückgeführt. Der Forschung ganz neue Möglichkeiten bot scheinbar eine Entdeckung von *Holst* und *Frölich,* nämlich die des experimentellen Skorbuts bei Meerschweinchen. Sie ist neben der experimentellen Hühnerberiberi von einer hervorragenden Fruchtbarkeit für das Studium der Nahrungsergänzungsstoffe geworden.

Für dieses sind neben den hier angeführten zahlreichen Beobachtungen und Experimenten größten Stils noch einige wenige Laboratoriumsversuche von nicht minder weittragender Bedeutung geworden: *Lunin,* ein Schüler *Bunges,* machte 1881 auf Grund von Mäuseversuchen, bei denen nur Casein, Fett und Rohrzucker verfüttert wurde, die Beobachtung, daß diese Tiere meist nach zirka 2 Wochen eingingen, während sie noch etwa $2^1/_2$ Monate lebten, wenn sie Milchpulver erhalten hatten. *Lunin* zog daraus den Schluß, daß Milch außer den bekannten Bestandteilen noch andere unbekannte Substanzen enthalten müsse.

Auf Grund von Mäusefütterungsversuchen kam *Hopkins* im Jahre 1906 zu der Auffassung, daß für die Bedürfnisse des tierischen Organismus ein Gemenge der bekannten Nahrungsstoffe nicht ausreichend sei. Wohl hauptsächlich darum, weil entsprechende experimentelle Begründungen zunächst nicht gegeben wurden, blieb diese Auffassung noch unbekannt bis zum Jahre 1912.

Inzwischen vermochte *Stepp* im Jahre 1909 zu zeigen, daß Mäuse ausnahmslos nach $3^1/_2$—4 Wochen zu grunde gehen, wenn sie mit einem Weißbrot gefüttert wurden, das einer erschöpfenden Extraktion mit Alkoholäther unterworfen war. Der Zusatz der alkoholischen Extrakte zu dieser Nahrung glich den Mangel wieder aus und so zog *Stepp* seinen Schluß, daß außer den bekannten Hauptnahrungsstoffen noch „Lipoide" zur Erhaltung des Lebens notwendig seien. In weiteren Versuchen konnte *Stepp* 1911 den Nachweis führen, daß die „echten" Fette die „Lipoide" nicht zu ersetzen vermögen.

Ein Jahr später legte *Hopkins* nunmehr auch experimentelle Studien vor. Er zeigte wie bei jungen Ratten das Wachstum aufhörte, wenn sie mit einem Gemisch reinster Nahrungsstoffe ernährt wurden und wie sie wieder zur Weiterentwicklung gebracht werden können durch die tägliche Darreichung von kleinen Mengen frischer Milch. Auch ein alkoholischer Extrakt der Milch hatte genau den gleichen Effekt. So fanden die Arbeiten *Stepps* und die ca. 30 Jahre ältere von *Lunin* ihre Bestätigung.

Im gleichen Jahre gab *Kasimir Funk* einen weiteren Anstoß zur Suche nach den Ergänzungsstoffen der Nahrung durch ihre Benennung mit dem Ausdruck „Vitamine", während er den durch ihren Mangel hervorgerufenen Zustand mit der Bezeichnung „Avitaminosen" belegte. Trotzdem dieser Ausdruck „Vitamine" über das Wesen der Substanz gar nichts Zutreffendes aussagt, ist er nicht nur in den wissenschaftlichen Sprachgebrauch übergegangen, sondern er ist auch populär geworden. Wir dürfen also wohl auch das Geburtsjahr der Vitaminlehre in das Jahr 1912 verlegen. Mit ihm setzt jetzt eine Entwicklung ein, wie sie die Geschichte der Wissenschaften kaum wieder kennt. Und während z. B. auf dem Gebiet des Skorbuts und der Beriberi wichtige Vorarbeiten schon geleistet waren, die nur auf die Fortführung unter jetzt klaren Fragestellungen warteten, stellte ein Krankheitsbild wie die Rachitis auf dem Gebiet der Avitaminosen ein noch gänzliches Neuland dar!

II. Die Rachitis als Avitaminose.

1. Erste Auffassungen.

Wohl war 1911 von *B. Miller* die Rachitis mit einer besonderen Ernährungsweise in Beziehung gebracht worden, insofern als der Autor sie in vielen seiner Fälle durch einen Mangel an Butter in der Nahrung entstanden glaubte. Denn er sah Heilungen nach Butter, Milch, Sahne, Eigelb und Lebertran. Und *Schabad* hatte deutliche Wirkungsunterschiede zwischen Oliven- und Sesamöl einer- und Lebertran anderseits beobachten können. Aber damit war, wie wir noch eingehend sehen werden, kein prinzipieller Fortschritt getan. Dieser erfolgte erst, als *Mellanby* und nach ihm *McCollum* den Weg zur experimentellen Rachitis gewiesen hatte. Alles, was um das Jahr 1912, das Geburtsjahr der Vitaminlehre, über die Pathogenese der Rachitis zu sagen war, faßt ein bekanntes Lehrbuch der Kinderheilkunde — und die Rachitis stellt ja außer dem großen biologischen Problem ein klinisches Krankheitsbild des Kindesalters dar — folgendermaßen zusammen: „Zwei Momente sind maßgebend, erstens eine latente Disposition, beruhend auf specifischer Vererbung, d. h. die ihrem Wesen nach völlig unbekannte rachitische Diathese, und zweitens manifestierende Schäden, die extrauterin wirksam und in ihrem äußeren Gewande wohl ziemlich mannigfaltig sind!"

Von der Rachitis tarda, einer über das dritte Lebensjahr fortdauernden, und der Rachitis inveterata, einer sogar in die Pubertät und darüber hinausreichenden Spätform der Rachitis abgesehen, befällt diese nur Kinder von der Mitte des zweiten Lebensmonats bis etwa zum vollendeten zweiten Lebensjahr. Frühgeborene Kinder erkranken nicht etwa auf dieser gleichen Entwicklungsstufe, sondern im ungefähr gleichen Lebensalter wie ausgetragene Kinder. Das hereditäre Moment soll sich unter anderen elektiv in der von einem betroffenen Vater stammenden Nachkommenschaft einer von verschiedenen Männern geschwängerten Frau geltend machen, die Ernährungsweise in der Form eine Rolle spielen, daß die schweren Formen namentlich

bei überfütterten Flaschenkindern wesentlich häufiger gefunden werden als bei Brustkindern. Was die Lebensweise anbetrifft, so begünstigen alle mit Domestikation und Zivilisation des Menschen einhergehenden Beeinträchtigungen der natürlichen Lebensweise, namentlich widernatürliche häusliche und sitzende Beschäftigung mit beschränkter und einseitiger Muskelarbeit und enge Kasernierung die Rachitis oder rufen sie hervor. Eine besondere Komponente des Domestikationsschadens sollen „respiratorische Noxen" darstellen, die für die Hochgradigkeit rachitischer Schäden in stark belegten und irrationell benützten Kleinwohnungen verantwortlich gemacht werden. Bei den unfreiwillig herbeigeführten rachitischen Erkrankungen eingesperrter Tiere (Menageriebeobachtungen) wird der durch die Einsperrung bedingte gewaltige Eingriff in die natürliche Lebensweise angeschuldigt. Als im Einklang mit der hier angeführten Lehre werden zahlreiche Tatsachen aus der Geschichte, Geographie und Ethnographie der Rachitis angesehen, so ihre allmähliche Frequenzzunahme, namentlich seit Beginn des XVII. Jahrhunderts, und ihre jetzige maximale Verbreitung in England und den übrigen Ländern der gemäßigten Zone Europas und Nordamerikas, ihre relative Seltenheit in den Polarländern, in den Tropen, im Hochgebirge, in dünn bevölkerten Gegenden überhaupt, ihre vermehrte Manifestation in den Winter- und Frühjahrsmonaten und ihre größte Schwere bei dem großstädtischen Proletariat hervorgehoben.

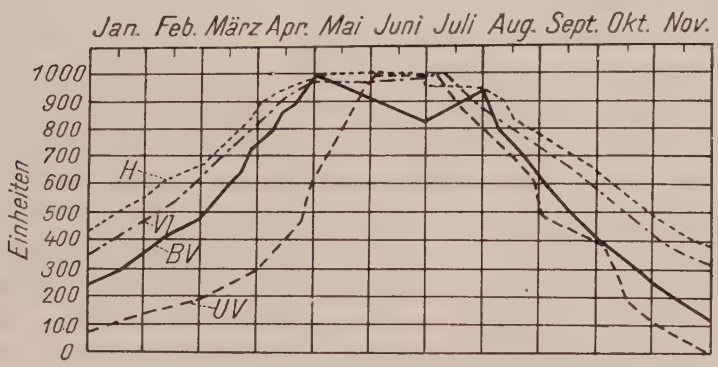
Eine erste, schon ziemlich umfassende Symptomatologie der Rachitis hat *Glisson* (1650) in seinem Werk „De rachitide" gegeben mit Erwähnung unter anderem des Rosenkranzes, der Epiphysenschwellungen, Verkrümmungen und Deformitäten. Die Kenntnis der Krankheit ist offenbar damals schon älter, denn ihr erstes Auftreten bzw. ihre pandemische Verbreitung in England wird von *Glisson* in den Anfang des XVII. Jahrhunderts verlegt, aus dem auch die „englische Krankheit" datiert. Im Altertum scheint dagegen die Rachitis im allgemeinen unbekannt oder in den damaligen Zentren der Zivilisation, den Städten Griechenlands und dem späteren Rom, nur sehr spärlich sowie in milder Form verbreitet gewesen zu sein. Und soweit die Skelettbefunde aus den afrikanischen Kulturzentren einen Schluß zulassen, fehlte die Rachitis in ihnen vollständig.

2. Geographisch-ethnologische Verbreitung der Rachitis und Lichttheorie.

Fassen wir die Geographie der Rachitis unserer Zeit ins Auge, so ergibt sich auch heute noch ihr Fehlen bzw. ihre relative Seltenheit in tropischen und subtropischen Gebieten und eine maximale Verbreitung in den gemäßigten Zonen der nördlichen Erdhälfte, dem 40. bis 60. Breitegrad etwa entsprechend. Besonders befallen sind hier, wie weiter oben schon angedeutet, sowohl zahlenmäßig wie nach Schwere der Erkrankung die stark bevölkerten Industriezentren zunächst Englands, dann Deutschlands und Amerikas und in neuester Zeit auch diejenigen Japans, wogegen die landwirtschaftlichen Bezirke bedeutend zurückstehen, ohne aber von der Rachitis ganz frei zu sein! Demgegenüber spielt praktisch die entsprechende Zone der südlichen Erdhälfte so gut wie keine Rolle, weil in ihr bewohntes Land kaum mehr gelegen ist. Ethnologische Faktoren dürften für all diese Unterschiede kaum

eine Rolle spielen. So sind von *Feer* bei Kindern italienischer Einwanderer schon in Basel schwere rachitische Veränderungen beobachtet worden. Und *Strongmann* und *Bowditch* sowie auch *Cautley* konstatierten in den Vereinigten Staaten an den Kindern eingewanderter Süditaliener und von Negern gerade die allerschwersten Rachitisformen. Wohl aber ist es nach einer solchen Verteilung der Rachitis leicht zu verstehen, wenn man für ihr Fehlen in den Tropen ganz allgemein Sonneneinflüsse verantwortlich gemacht hat. Diese Auffassung erhielt eine Bestätigung durch Wahrnehmungen, die *Hutchinson* in Indien machte. Dort, in dem Nasikbezirk, erweisen sich zwar die Kinder der ärmeren Bevölkerung, der Hypothese entsprechend, mit 4·8% relativ frei von Rachitis. Aber in den wohlhabenderen — mohammedanischen — Ständen fand sie sich doch zu 24·9%, u. zw. in den schwersten Formen. *Hutchinson* hat diese abweichende Tatsache zu erklären versucht mit den von diesen Ständen streng beobachteten Gesetzen des Purdah, die den schwangeren Frauen und stillenden

Fig. 69.



Die jahreszeitlichen Schwankungen des Sonnenspektrums.
H = Wärme, *VL* = sichtbares Licht, *BV* = blauviolette und *UV* = ultraviolette Strahlen.
(Nach *Hess* in Stepp-György.)

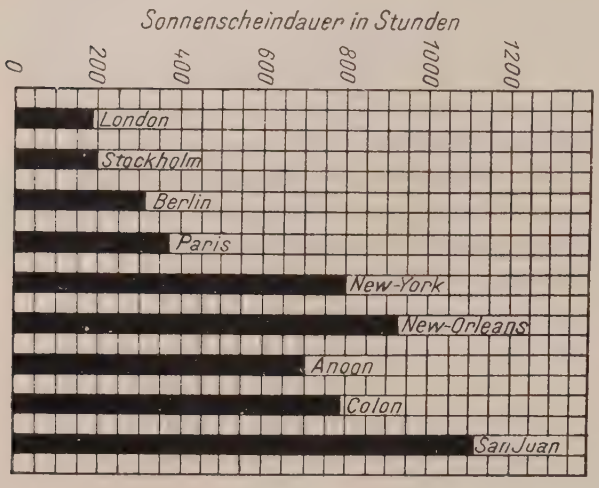
Müttern mit ihren Säuglingen Klausur auferlegen in verdunkelten und naturgemäß auch schlecht ventilierten Räumen. Da sich die Stillperiode oft jahrelang hinzieht, so sollen die Kinder in den ersten 2—3 Lebensjahren meist überhaupt nicht an die Sonne kommen! Selbstverständlich ist die ärmere Bevölkerung schon rein materiell nicht in der Lage, derartige religiöse Vorschriften strikte zu beobachten und entgeht damit in ihren Kindern auch deren gesundheitlichen Gefahren.

Gegen einen Einfluß speziell der Sonnenwärme mußte die Beobachtung sprechen, daß mit steigender Seehöhe im Hochgebirge und trotz abnehmender Wärme die Rachitis seltener angetroffen wird (*Maffei*).

Dagegen hatte die Theorie der Sonnenstrahlung vieles für sich, wie sie im Jahre 1912 z. B. *Raczynski* vertrat und 1919 durch *Huldschinsky* praktisch bewiesen wurde. *Huldschinsky* konnte nämlich mit künstlicher Höhensonne 24 durch Röntgenbilder kontrollierte Rachitisfälle heilen. Seine Angaben wurden durch alle Nachuntersuchungen bestätigt und in der Folgezeit erwiesen sich außer der Quarzlampe noch die Kohlenbogenlampe und das

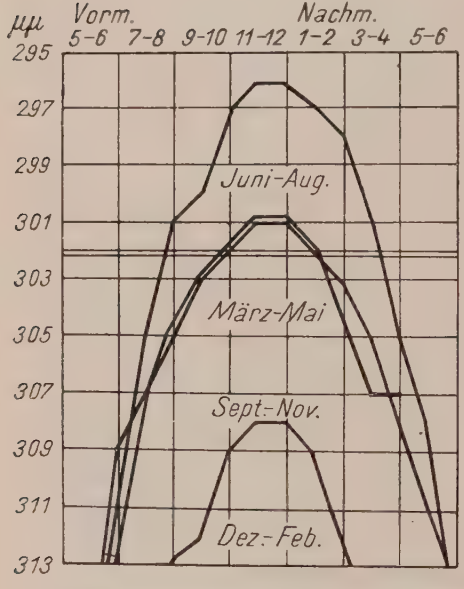
natürliche Sonnenlicht konstant als antirachitisch wirksam. Auch die nach *McCollum* experimentell bewirkte Rattenrachitis war mit der Lichttherapie heilbar. *Huldschinskys* Annahme einer chemischen Wirksamkeit der ultravioletten Strahlen der Quarzlampe wurde namentlich durch *A. F. Hess* bestätigt und in einem sehr wesentlichen Sinne erweitert. Dieser Autor fand nämlich durch geeignete Filterung, daß die antirachitische Wirkung nur von einem ganz schmalen Abschnitt im Ultraviolett ausging, entsprechend den Wellenlängen 280 bis 300 μμ. Während nun die künstliche Höhensonne gerade diesen erforderlichen Abschnitt mit Konstanz produziert, zeigen sich nach *A. F. Hess* im natürlichen Sonnenlicht sehr bemerkenswerte Unterschiede (Fig. 69). Denn das Ultraviolettspektrum der natürlichen Sonne ist in den tropischen und subtropischen Breiten intensiver und breiter und zeigt außerdem im Verlauf eines Jahres größere Konstanz als in unseren Breiten, wo sich namentlich im Winter kaum noch ultraviolette Strahlen im Sonnenspektrum finden (Fig. 70). Und diese geringe Wirkungskraft der natürlichen Sonne erfährt eine noch weitere Schwächung durch Nebel, Ruß und Rauch, die besonders über den großen Industriezentren 99% der wirksamen Strahlen zurückhalten sollen. Im Sommer, wo die wirksamen ultravioletten Strahlen wieder reichlicher im Sonnenspektrum unserer Breiten vertreten sind und nun die seit langem bekannte „Spontanheilung der Rachitis“ vor sich gehen kann, allerdings unter der Voraussetzung, daß die kranken Kinder wirklich der Sonne ausgesetzt sind und nicht wie in Indien von den Anhängerinnen des Purdah ihr jahrelang ferngehalten werden. Auch der günstige Einfluß des Höhenklimas auf die Rachitis findet zwanglos seine Erklärung durch die intensive Ultraviolettstrahlung der Hochgebirgs-, der Höhensonne! Den Umstand, daß diese Ultra-

Fig. 70.



Die Sonnenscheindauer während der 5 Wintermonate in europäischen, nordamerikanischen, tropischen und westindischen Städten.
(Nach *Hess* in Stepp-György.)

Fig. 71.



Die täglichen und jahreszeitlichen Schwankungen im ultravioletten „antirachitischen“ Bezirk des Sonnenspektrums.
(Nach *Hess* in Stepp-György.)

violettstrahlung und nicht die Scheindauer der Sonne es ist, die ihre antirachitische Wirkung ausübt, illustriert sehr gut eine Aufstellung von *A. F. Hess* (Fig. 71).

Aus ihr geht unter anderem hervor, daß der steile Wintergipfel der Rachitiserkrankungen beispielsweise in New York lediglich auf einer qualitativen Strahlungsinsuffizienz beruht.

In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen von *Hausser-Vahle* von Interesse, die für den obigen Spektralbezirk eine besonders starke Absorbierbarkeit durch die tierische Haut dargetan haben. Anderseits sprechen *Hess-Unger-Pappenheimer* dem Hautpigment eine gewisse Schutzwirkung gegen das Sonnenlicht zu und erklären sich aus ihr, wenigstens zum Teil, die besonders große Rachitisempfindlichkeit der amerikanischen Negerkinder, die aber durch Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne wieder geheilt wird. Die hervorragende antirachitische Wirkung der Ultraviolettbestrahlung erhellt schließlich aus dem Erfolg der Rachitisprophylaxe bei Frühgeburten, die eine ganz besondere Neigung zur Rachitis zeigen und fast ausnahmslos an ihr erkranken.

Aus den hier angeführten Beispielen erhellt die hohe Bedeutung des Lichtes, speziell der Ultraviolettstrahlung, für die Ätiologie der Rachitis. Trotzdem mußte zunächst eine uneingeschränkte Lichttheorie noch unbefriedigt lassen. Denn ihr beugt sich nicht die wichtige Tatsache, daß in den Polarländern und in der Arktis trotz eingeschränkter Sonnenstrahlung die Rachitis nur wenig und jedenfalls nur in milder Form vorkommt. Es wurde deshalb die Aufmerksamkeit der Forschung auch auf die Lebensweise, speziell die Ernährung der Bewohner gerade dieser Breiten gelenkt.

3. Die Ernährungs- und Vitamintheorie.

Die Einflüsse von Ernährungsfaktoren zeigten sich wiederum in einem Massenexperiment auch in den letzten Kriegs- und ersten Nachkriegsjahren bei den von aller Zufuhr abgeschlossenen und von eigenen Nahrungsreserven gänzlich entblößten Mittelmächten, Deutschland und Österreich, wo die kindliche Rachitis besonders nach Dauer und Stärke zunahm und auch die Spätrachitis fast endemisch sich ausbreitete (*Brugsch*). Aber während hier unter dem zunehmenden Nahrungs- und besonders Fettmangel die Rachitismorbidität ansteigt, ist die Erkrankung den lichtarmen arktischen Gebieten immer so gut wie fern geblieben. Schon dadurch, daß von alters her bei den Küstenbewohnern Englands und Norwegens, in neuerer Zeit auch Deutschlands und Frankreichs der Lebertran als Volksmedizin galt, wurde gerade ihm die größte Aufmerksamkeit zu teil, als deren Ergebnis der Lebertran sich bald auch in der wissenschaftlichen Praxis den Rang eines Specificums gegen die Rachitis erwarb.

Wie schon hervorgehoben, hatte zunächst *Miller* die Rachitis mit einer besonderen Ernährungsweise in Beziehung gebracht und festgestellt, daß viele seiner Fälle durch einen Mangel an Butter in der Nahrung hervorgerufen und geheilt worden waren nach Butter, Sahne, Milch, Eigelb und Lebertran. *Schabad*

hatte dann deutliche Wirkungsunterschiede zwischen Oliven- und Sesamöl einer- und Lebertran anderseits beobachten können, was die prinzipiellen Feststellungen *Stepps* bestätigte, daß die „echten" Fette keine Vitaminwirkung auszuüben vermögen. Um eine solche mußte es sich wohl handeln. Dafür sprachen die Beobachtungen, nach denen nur ganz kleine, calorisch nicht mehr in Betracht kommende Mengen Trans sowohl genügten, die klinischen Erscheinungen der vollentwickelten Rachitis schnell zum Verschwinden zu bringen, als gleichfalls eine wirksame Prophylaxe zu betreiben, was auch für die experimentelle Rattenrachitis gilt. Mengen von 0·1—0·25 *g* waren z. B. ausreichend, die experimentelle Rattenrachitis zum Abheilen zu bringen und noch kleinere Mengen reichten aus, um sie zu verhüten (vgl. die Tabelle *Poulssons*).

Gruppe I Kontrollgruppe			Gruppe II		
Nr.	Wasser in Prozent	Calcium in Prozent	Nr.	Wasser in Prozent	Calcium in Prozent
1	59·55	12·80	7	40·06	21·67
2	59·83	12·92	8	41·97	21·25
3	59·40	12·56	9	39·59	22·16
4	59·65	13·06	10	39·61	21·63
5	58·90	12·54	11	39·19	21·85
6	57·68	14·25	12	40·85	22·07
			13	40·25	21·80
			14	39·90	21·83
Mittel:	59·17	13·13		40·08	21·88

Gruppe I: 6 Kontrolltiere erhalten *McCollums* rachitiserzeugende Kost 3143. – Gruppe II: 8 andere Tiere erhalten dieselbe Kost + 2 *mg* Tran täglich.

So haben im Jahre 1917 *A. F. Hess* und *Unger* über ihre Prophylaxeversuche an Negerkindern in New York berichtet, deren Ergebnisse nachstehend tabellarisch zusammengestellt sind.

Gesamte Tranmenge in Kubikzentimeter	Dauer der Behandlung Monate	Anzahl der Kinder	Zahl derer, die keine Rachitis bekamen	Zahl derer, die Rachitis bekamen	Prozentsatz Nichtrachitischer
1640	6	32	30	2	93
640	6	5	4	1	80
630	4	12	7	5	58
0		16	1	15	6

Der Tran erwies sich als voll wirksam auch in solchen Fällen von Rachitis, die mit Sicherheit auf einen Lichtmangel zurückgeführt werden konnten, so daß auf diese Weise die Lichttherapie sogar durch die Ernährungstherapie überwunden schien. Allein nicht alle Transorten waren in gleicher Weise wirksam, wie stark abweichende Beobachtungsresultate in England und Amerika einer- und in Deutschland anderseits bis in die neuere Zeit gezeigt haben. So haben unter anderen auch *Heubner* und auch *Czerny* eine specifische Lebertranwirkung verneint und *Birk, Eckstein, Fischl* und *Klotz* geglaubt, die Möglichkeit einer

Rachitisprophylaxe durch Lebertran in Abrede stellen zu sollen. Doch mußten diese Stimmen verstummen gegenüber der Zahl derer, die in ihren Ergebnissen erfolgreicher waren. Vor allem seit es möglich ist, den Blutchemismus und das Röntgenbild einer jeden Therapie als objektiven Wertmesser zu grunde zu legen. Die beste Erklärung für die abweichenden Ergebnisse ist wohl in der Verschiedenwertigkeit des Trans zu suchen, worauf noch zurückzukommen sein wird.

Der Dorschlebertran ist nach *Poulsson* das flüssige Leberfett des großen Seedorsches, Gadus Callarias, eines im nördlichen Atlantischen Ozean und den angrenzenden Teilen des Nördlichen Eismeeres im Tiefwasser lebenden Grundfisches. Er kommt im März und April eines jeden Jahres zum Laichen in die Küstengebiete der nördlichen Länder, in denen er schon seit 1000 Jahren gefangen wird. Das Leberfett wird in der Gegenwart auf die Weise gewonnen, daß man die Lebern der frisch gefangenen Dorsche nach ihrer Trennung von der Gallenblase zunächst in Kesseln mit Dampf erhitzt. Aus ihnen fließt das heiße Fett ab, das nach Erkalten die festeren Fettarten durch Filtration von dem Tran abzutrennen gestattet, der aus dem Gerinnungsprozeß als ein hellgelbes Öl von verhältnismäßig schwachem Geruch hervorgeht. Er enthält außer stark ungesättigten Fettsäuren und Sterinen die gewöhnlichen Fettarten.

Es hat sich nun in den tierexperimentellen Untersuchungen von *Zucker*, *Pappenheimer* und *Barnett* gezeigt, daß die antirachitische Vitaminwirkung des Lebertrans wiederum in Bestätigung der Ergebnisse von *Stepp* nicht an die „echten" Fette, sondern an die Fraktion des „Unverseifbaren" gebunden ist, die entsteht, wenn man Tran mit Kalilauge verseift, wobei sie neben Kaliseifen und freiem Glycerin einen kleinen Rest von ca. 0·5% bildet. Dieser besteht zum allergrößten Teil aus Cholesterin. Mit Digitonin gefällt, erwies sich dieses, dem schon viel früher von *Wacker* und *Huck* antirachitische Wirkungen zugesprochen worden waren, im Tierversuch von *Steenboch* als gänzlich unwirksam. Und ebenso *Poulsson* und *Zucker* konnten unabhängig voneinander weiter eingeengte Extrakte dieser Fraktion herstellen, die einen tausendfachen und noch höheren Heilwert als der native Lebertran selbst hatten. Schon jetzt war zu vermuten, daß es sich bei dem noch zu isolierenden Stoff gemäß seinem physikalischen und chemischen Verhalten um ein Sterin handeln müsse.

Nachdem das sog. fettlösliche Vitamin längere Zeit als einheitlich gegolten hatte, wies zunächst *Mellanby* auf die von ihm beobachtete Tatsache hin, daß der Lebertran zwar in hohem Maße antirachitische Eigenschaften besäße, daß die Butter deren aber weniger und die Pflanzenfette gar keine aufzuweisen hätten, wogegen dem Butter- und Eigelbfett eine stärkere wachstumsfördernde Eigenschaft zukommt als z. B. dem Tran. *McCollum* konnte mit seinen Mitarbeitern diese Beobachtungen an Rattenversuchen in großem Umfange bestätigen. Der Unterschied war am größten zwischen Lebertran und Butter, weshalb *McCollum* zu dem Schluß kam, daß in dem fettlöslichen Vitamin zwei Substanzen enthalten seien, u. zw. eine wachstumsfördernde und antixerophthalmische sowie eine antirachitische. Er wurde in dieser Auffassung noch mehr bestärkt durch die Beobachtung, daß ein

während 12—20 Stunden durch Lebertran bei 100° geleiteter Luftstrom die antixerophthalmische, wachstumsfördernde Eigenschaft zerstört, während die antirachitische erhalten bleibt. *McCollum* trennte deshalb von dem fettlöslichen wachstumsfördernden Vitamin A das antirachitische Vitamin D ab.

Entsprechend dem Vitamin A soll auch das D-Vitamin ein Pflanzenprodukt darstellen, das ebenso wie jenes bei Tieren nur streng exogenen Ursprungs sei, und dem Tierkörper entweder direkt mit der pflanzlichen Nahrung zugeführt wird oder auch indirekt durch tierische Produkte, wie Milch, Fett und Eier, in denen sie gespeichert waren. Das eine oder andere dürfte also auch für den Dorsch gelten, der das mit der Nahrung aufgenommene D-Vitamin in seinem Trane speichert, worüber später noch einiges zu sagen sein wird. Jedenfalls hat sich der Tran bisher als das an D-Vitamin reichste Naturprodukt erwiesen, weshalb es ja auch den Rang eines Specificums gegen Rachitis einnimmt.

Als letzte Quelle des D-Vitamins wird hier das Plankton aufgefaßt werden dürfen, das als Phyto- und Zooplankton die Meere belebt und den Fischen, und namentlich dem Dorsch, teils mittel-, teils unmittelbar als Nahrung dient. Im Frühjahr erfolgt an der Meeresoberfläche durch die Sonnenstrahlung die Vitaminsynthese im Phytoplankton. Dieses dient teils dem Zooplankton, besonders aber einer ganzen Reihe kleiner Fischarten und auch größerer bis zu den Walen hinauf als Nahrung. Die sich hauptsächlich von kleinen Fischen nährenden Dorsche nehmen also das Vitamin bereits mittelbar auf und vermögen es durch Speicherung in ihrem Tran anzureichern, aus dem es dann in der oben geschilderten Weise technisch gewonnen wird.

Nächst dem Lebertran dürfte das Eigelb den reichsten Gehalt an Vitamin D aufweisen. Dafür haben *Casparis-Shipley-Kramer* und *A. F. Hess* sowohl im Tierexperiment, als auch in therapeutischen Versuchen an rachitischen Kindern den Nachweis erbracht. Seine antirachitischen Eigenschaften scheinen in England schon gegen Ende des XVII. Jahrhunderts bekannt gewesen, dann aber in Vergessenheit geraten zu sein, bis sie von *Hagenbach-Burckhardt* wieder aufgefrischt wurden. *Moro* hat entgegen der These, daß im Säuglingsalter die Eifütterung nachteilig sei, diese mit Erfolg in den Speisezettel des Säuglings vom 4. bis 5. Lebensmonat wieder eingeführt.

Wie bereits erwähnt, hatten *Mellanby* und später *McCollum* und Mitarbeiter zeigen können, daß dem Lebertran eine ungleich viel stärkere antirachitische Wirkung zukommt als der Butter — im Rattenexperiment z. B. 250mal stärker! Bei zudem noch stark wechselnden Mengen an D-Vitamin stellt also die Milch und die aus ihrem Fett bereitete Butter kein sehr empfehlenswertes antirachitisches Nahrungsmittel dar. Umsoweniger als die doch erforderliche Zufuhr größerer Milchmengen eher einen rachitisfördernden Faktor darstellt, wie noch gezeigt werden soll.

Ebenso wie nun der Lebertran seinen Vitamingehalt dem Phytoplankton verdanken soll, wird der relative Vitaminreichtum des Eigelbs oder des Milchfettes der „Grün“fütterung von Hühnern und Kühen zugeschrieben. Damit taucht die Frage auf, wieweit grüne Pflanzen, die bekanntermaßen eine so starke antixerophthalmische Wirkung besitzen, auch anti-

rachitisch wirksam sind. Die zu gunsten einer solchen bereits bestehende Annahme dürfte durch neuere Untersuchungen von *Hess* und *Unger* die bei Kindern trotz täglicher Kostzulagen von 30 *g* Spinat Rachitis auftreten sahen — bzw. Rattenrachitis damit nicht prophylaktisch verhindern konnten — wieder erschüttert sein. Umsomehr als auch *Shipley-Kiney-McCollum* außer dem Spinat noch die Kohlarten und auch die Tomaten arm an Vitamin D bzw. sogar frei von ihm gefunden haben. Darnach scheinen also direkte Zusammenhänge zwischen Rachitis und einem Mangel an frischgrünen, vegetabilischen Nahrungsbestandteilen nicht gerade zu bestehen oder wenigstens noch nicht einwandfrei dargetan zu sein. Ein gleiches kann wohl auch gesagt werden von antirachitisch verschieden wirksam sein sollenden Milcharten, etwa der Winter- und der Weidengangmilch.

4. Die experimentelle Rattenrachitis.

Hier wird das Experiment einsetzen müssen, und schließlich auch die gewünschte Aufklärung bringen können. Ebenso wie für die Skorbut- und Beriberiforschung die Möglichkeit tierexperimenteller Untersuchungen von einer unabsehbaren Tragweite geworden ist, ebenso wird auch die Lösung des Problems begünstigt durch die experimentelle Rachitisforschung! Sie ist zunächst von *Mellanby* inauguriert worden. Mit der nachstehenden Kost vermochte er nämlich sehr schnell ausgeprägte, rachitisähnliche Knochenveränderungen zu erzielen:

Brot nach Belieben		
Magermilch	täglich	175—250 cm^3
Hefe	„	5—10 *g*
Apfelsinensaft	„	5 cm^3
NaCl	„	1—2 *g*
Leinsamenöl	„	10 cm^3

Indem *Mellanby* das Leinsamenöl durch eine Reihe von Fetten und Ölen ersetzte, vermochte er die oben bereits erwähnte wichtige Feststellung zu machen, daß Butter eine wesentlich geringere antirachitische Wirkung besitzt als der Lebertran und daß Pflanzenfette antirachitisch nahezu unwirksam sind. *Mellanby* vermochte auch schon ein Zusammengehen von hohem Kalkgehalt mit hohem Gehalt an fettlöslichem Vitamin in den Nahrungsmitteln einerseits und von geringem Kalkgehalt mit wenig Vitaminen anderseits zu erkennen. Deshalb empfahl er Nahrungsmittel mit hohen Calciumwerten und viel fettlöslichem Vitamin wie Milch, Eigelb, Kohl und andere grüne Gemüse und bezeichnete Weißbrot, Margarine, Kartoffeln als kalkarm und auch arm an Vitamin D.

Diese Befunde wurden durch *McCollum* und *Simmonds* in Gemeinschaft mit den Kinderärzten *Shipley* und *Park* durch zahlreiche Arbeiten weiter gefördert. Die Autoren bedienten sich in ihren Experimenten zunächst einer von *McCollum* angegebenen Kost 3127:

Haferflocken	40·0
Gelatine	10·0
Weizengluten	7·0
NaCl	1·0
KCl	1·0
$CaCo_3$	2·0
Dextrin	39·0

In dieser Zusammenstellung ist das Eiweiß vollwertig und der Calciumgehalt nahezu optimal. Dagegen enthält sie eine ungenügende Menge von Phosphorsäure und ist praktisch frei von fettlöslichen Vitaminen, also von Vitamin A und D. Junge Ratten stellen bei diesem Futter bald das Wachstum ein, bekommen eine schwere Ophthalmie und Rachitis. Durch Zusatz des antixerophthalmischen und wachstumfördernden Vitamins A bleiben die durch sie bedingten Ausfallserscheinungen fort und es entwickelt sich lediglich die rachitische Störung, die jetzt darum so viel deutlicher wird, weil das Wachstum nicht mehr gehemmt ist.

Praktisch haben die oben genannten Autoren ihr Ziel einer experimentellen Rattenrachitis dadurch erreicht, daß sie der Kost Nr. 3127 0·5 Butterfett zufügten und das Dextrin von 39·0 auf 38·5 reduzierten (Kost Nr. 3133).

Es hat sich für *McCollum, Simmonds, Shipley* und *Park* gezeigt, daß ein ganz besonders schweres Bild der experimentellen Rattenrachitis dann erzielt wird, wenn unter sonst gleichen Bedingungen wie oben in der Kost für einen starken Calciumüberschuß gesorgt wird. Die Autoren haben dieser Kost die Nummer 3143 gegeben:

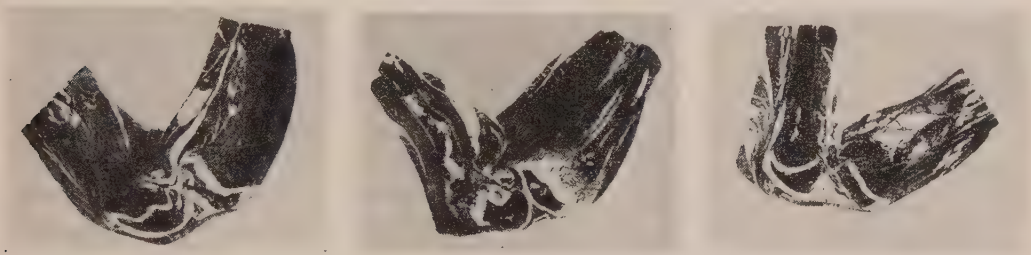
Ganze Weizenkörner	33·0
Ganze Maiskörner	33·0
Gelatine	15·0
Weizengluten	15·0
Kochsalz	1·0
Calciumcarbonat	3·0

In ihr ist der Gesamteiweißgehalt mit 33% der Gesamtnahrung sehr hoch und sind alle lebenswichtigen Aminosäuren enthalten. Der Gehalt an Vitamin A ist unter dem Optimum gelegen aber noch ausreichend, um entsprechende Ausfallserscheinungen zu verhindern. Dagegen fehlt der antirachitische Faktor ganz. Der Calciumgehalt des Futters beträgt mit 1·221% ungefähr das Doppelte des Optimums, der Phosphatgehalt nur 0·3019 gegenüber 0·4146 g/% als optimalem Wert. Während bei einem idealen Verhältnis von Calcium zu Phosphor kein Überschuß des einen über das andere vorhanden ist und nur eine geringe Menge des fettlöslichen Vitamins D zu einer normalen Knochenentwicklung erforderlich ist, wurde dieses Verhältnis in vorliegendem Falle stark verschoben zu ungunsten des Phosphors. Es kommt deshalb bei gleichzeitigem Unterangebot oder Fehlen des Vitamins zu sehr schweren Störungen in der Skelettentwicklung, u. zw. im Sinne der Rachitis. Auch *J. F. McClendon* bestätigt diese Angaben und hebt

hervor, daß die Veränderung des Verhältnisses Calcium zu Phosphor im umgekehrten Sinne, also ein niedriger Quotient, nicht Rachitis, sondern Osteoporose bedinge.

Aus diesen Befunden erhellt, daß nicht Lichtmangel oder D-Avitaminose allein das Zustandekommen der Rachitis bedingen, sondern daß dieses in nicht unerheblichem Maße auch Ernährungseinflüssen z. B. in dem Sinne unterliegt, daß bereits ein relativ geringer Vitaminmangel verhängnisvoll werden kann, wenn gleichzeitig der Quotient Calcium zu Phosphor in der Nahrung relativ groß ist. Werden also wachsende Ratten mit der *McCollum*schen Kost Nr. 3143 gefüttert, so stellen sich — gewöhnlich nach 30—40 Tagen — ganz bestimmte Veränderungen ein, die am lebenden Tier dadurch kenntlich sind, daß dieses auf seinen Beinen unsicher wird, ein Bein schont oder auch beide hintere Extremitäten wie gelähmt nachschleppt. Zu diesem Zeitpunkt sind gewöhnlich alle charakteristischen Knochenveränderungen

Fig. 72.



a) Normales Bild *b)* Floride Rachitis *c)* Rachitis, geheilt durch bestrahltes Ergosterin.

Mikrophotogramme vom Rattenkniegelenk. (Nach *Windaus* und *Hess*.)

voll entwickelt. Am getöteten Tier gestattet dann die „Linetest" von *McCollum, Simmonds, Shipley* und *Park* in kurzer Frist auch den chemischen Nachweis, daß Rachitis vorliegt: Ein Rippenendstück bzw. das distale Ende des Femurs und das proximale der Tibia wird in Silbernitrat gebadet, dann ausgewaschen und der Querschnitt dem Lichte ausgesetzt. Bei rachitischen Veränderungen sind Epiphyse und Diaphyse durch eine unregelmäßige Linie getrennt, die bei gesunden wachsenden Knochen eine gerade und scharfe Linie darstellt (Fig. 72).

Schließlich ergibt die chemische Blutanalyse ganz charakteristische Resultate. So werden die anorganischen Serumphosphatwerte wesentlich niedriger als in der Norm gefunden, während der Serumkalkspiegel nicht oder nur wenig niedriger liegt. Dadurch ist der Quotient Calcium-Phosphorsäure im Serum, der nach *György* gleich 2 ist, durch das relative Überwiegen des Calciums gewöhnlich erhöht, u. zw. bis zu etwa 3·5.

5. Vom Kalk- und Phosphatstoffwechsel.

Die schon *Glisson* bekannten Gliederverkrümmungen und Deformitäten lenkten bereits in den frühen Stadien der Rachitisforschung die Aufmerksamkeit auf das Knochensystem und den Mineralstoffwechsel. Die Annahme lag nahe,

daß namentlich ein Mangel an Knochensalzen es sei, der die Erweichung im System herbeiführe. Denn von dem im tierischen Organismus vorhandenen Kalk entfallen z. B. auf die Weichteile etwa 1—3%, dagegen auf das Skelettsystem und die Zähne 97—99%. Dem dürften die von *Gassmann* ermittelten Durchschnittswerte für den Wasser- und Aschengehalt normaler und rachitischer Knochen entsprechen.

Bestandteile	Normal		Rachitisch	
	I	II	I	II
Wasser	11·67	11·45	10·63	10·77
Glühverlust	37·04	37·23	42·92	42·53
Ca	24·48	24·31	21·34	21·61
Mg	0·10	0·10	0·53	0·74
PO_4	33·79	33·33	30·22	30·54
CO_3	3·20	3·01	2·61	2·90
Cl	0·39	0·46	0·45	0·45
K	0·30	0·30	0·31	0·31
Na	0·60	0·68	0·73	0·73

Auf Grund dieser Tabelle erweist sich also in der Tat der prozentuale Salzgehalt der Rachitisknochen gegenüber den normalen deutlich erniedrigt. An dieser Erniedrigung sind die Ca-, PO_4- und CO_3-Ionen meist gleichmäßig beteiligt. Nachdem sich der Kalk in den parenchymatösen Organen und Zellelementen nur sehr ungleichmäßig verteilt und hauptsächlich intracellulär, also in den Gewebssäften und im Blut angetroffen wird, war die Möglichkeit gegeben, zu prüfen, wie weit sich die Veränderungen in der Knochenzusammensetzung bei der Rachitis auch im Blute widerspiegeln würden. Mit entsprechenden, klinisch brauchbaren Mikromethoden war festzustellen, daß der normale Serumcalciumwert des Säuglings rund 10 *mg*/% mit einer Schwankungsbreite von 9—11 *mg*/% beträgt und daß sich bei der Rachitis die Werte höchstens an der unteren Grenze der Norm und tiefer bis 8 *mg*/% bewegen, daß sie aber auch häufig normal, aber anscheinend niemals erhöht gefunden werden. Nachdem sich gezeigt hatte, daß selbst schwerste floride Krankheitsprozesse keine Änderung der Serumkalkwerte bewirkten, war es also nicht möglich, in ihnen ein Kriterium für die rachitischen Störungen zu suchen.

Nun besteht aber das Knochengewebe — abgesehen von den nur in geringer Menge vorhandenen Alkalien, Magnesium und Chlor — hauptsächlich aus tertiärem Calciumphosphat und sekundärem Calciumcarbonat, wobei sich wiederum die Phosphate zu den Carbonaten verhalten wie 7:1. Wie schon angedeutet, sind bei der Rachitis neben den Carbonaten und dem Calcium auch die Phosphate des Knochens in gleicher Weise reduziert wie jene. Die Verteilung aber des Phosphors ist eine wesentlich andere. Es enthält nämlich das Knochensystem von dem Gesamtphosphor des Organismus nur etwa 65%, u. zw. als Calciumphosphat. Der übrige Teil entfällt auf die zelligen Elemente und das Blutplasma. Während der Kalk im Organismus nur zu einem geringen Teil an Eiweiß gebunden, im übrigen in ionisierter bzw. nichtionisierter, aber

anorganischer Form vorkommt, tritt der Phosphor im Blute vorwiegend organisch gebunden auf (Nucleinsäuren, Phosphatide, Glycerophosphate, Lactacidogen). Aus diesen Verbindungen ist der Phosphor auch mit geeigneten Fällungsmitteln nicht in derselben Weise zu gewinnen wie etwa der Kalk mittels des Oxalats aus seinen Eiweißverbindungen. Hierzu bedarf es also besonderer Aufschlußverfahren. Lediglich die freien Phosphate werden durch die Fällung als „anorganischer" Phosphor unmittelbar erfaßt. Er stellt unter Beobachtung gewisser Vorsichtsmaßnahmen — die einen extravasalen Zerfall organisch gebundenen Phosphors vermeiden — im Plasma eine konstante Größe dar und beträgt im Säuglings- und Kindesalter bis zur Pubertät ca. 5 *mg*/%. Wegen der Parallelität zwischen altersbedingter Wachstums- und Serumphosphatkurve vermutet *György*, namentlich im Hinblick auf die ähnliche Rolle der Phosphate für die Pflanzenwelt, im Phosphat das „anorganische Wachstumshormon".

Es hat sich nun gezeigt, daß bei der Rachitis der organisch gebundene Phosphor zwar konstant bleibt, daß aber der Serumphosphatspiegel regelmäßig stark gesenkt, die Verminderung der Phosphate mithin auch eine absolute ist. Hier tut sich also eine Beziehung auf zu der phosphatarmen Diät, wie sie nach den obigen Ausführungen namentlich *McCollum* für die experimentelle Rattenrachitis zur Anwendung brachte.

Nach *György* (l. c.) entscheidet diese Hypophosphatämie in Abwesenheit tetanischer Komplikationen fast ausnahmslos für eine floride Rachitis. „Man muß sich heute auf den Standpunkt stellen, daß die Serumphosphatbestimmung (bei der Rachitis) ebenso den klinischen Laboratoriumsmethoden zuzurechnen ist, wie etwa die Blutzuckerbestimmung bei Diabetes." Wie oben schon hervorgehoben, läßt sich die floride Rachitis aus äußeren Symptomen in vivo nur unsicher diagnostizieren. Wichtiger, ja entscheidend, ist da die Röntgenoskopie und neben ihr die Blutserumanalyse mit dem Ergebnis einer Hypophosphatämie. Da sie früher aufzutreten und auch zu verschwinden pflegt als die im Röntgenbild nachweisbaren Skelettveränderungen, so kann sie sowohl die Frühdiagnose erleichtern als auch der Beurteilung therapeutischer Maßnahmen mit Lebertran und ultravioletten Strahlen dienen. Das gilt besonders für die gleichzeitige Berücksichtigung auch des Serumkalkwertes. Unter Ansatz des Durchschnittswertes von 9—11 *mg*/% für diesen und 4·5—5 *mg*/% für die Phosphate ist das Produkt $Ca \times P > 40$. Höhere Werte lassen nach dem oben Gesagten eine floride Rachitis ausgeschlossen erscheinen, während Werte < 30 nach *Howland* und *Kramer* eindeutig für eine solche sprechen. Es sei aber noch einmal hervorgehoben, daß diese Überlegungen nur für das frühe Kindesalter und für die unkomplizierte Rachitis Geltung haben! Eine Einschränkung, die auch auf den Quotienten Ca : P als differentialdiagnostisches Hilfsmittel zutrifft, der — wie schon hervorgehoben — normalerweise 2 ist und bei der Rachitis durch das relative Überwiegen des Ca-Wertes bis zu 3·5 ansteigen kann (*György*, l. c.).

Man hat versucht, die bei der experimentellen Rattenrachitis einigermaßen übersichtlichen Vorgänge und Verhältnisse unter Heranziehung des normalen Stoffwechselablaufs einem Verständnis näher zu bringen und damit eine Parallele zu finden für das Zustandekommen der Spontanrachitis mit ihrer Hypophosphatämie.

Normalerweise verläßt der zur Ausscheidung kommende Kalk den Organismus zum allergrößten Teil durch den Darm, zu einem kleineren durch die Nieren. Die Ausscheidung des Kalkes als Tricalciumphosphat bringt es mit sich, daß bei einem relativen Überangebot von Kalk unter gleichzeitigem Fortlassen von Phosphaten — wie es z. B. die meistgebrauchte *McCollum*-Diät vorschreibt — nicht nur der Harnphosphor auf den Darm „abgelenkt" wird, sondern auch die Phosphatbestände des Organismus angegriffen werden und eine Hypophosphatämie sich einstellt. In der Tat haben z. B. *Riesell, Berg* u. a. nachgewiesen, daß bei Kalkdarreichung die Phosphate im Harn ab- und in den Faeces zunehmen. Das Umgekehrte tritt nach *Hutyra* und *Marek* ein, bei einem Überwiegen der Phosphorsäure über die Erdalkalien der Nahrung. Unter diesem Umstand erfolgt mit der Ausscheidung der überschüssigen Phosphorsäure die Ausscheidung nicht nur des Kalkes der Nahrung, sondern auch vom Bestand des Organismus, so daß also mehr Kalk ausgeschieden wird als zur Aufnahme gelangte, die Bilanz mithin negativ wird. Nach *Ragnar Berg* bleiben die Kalk- und Phosphordepots des Organismus überhaupt nur dann intakt, wenn das Verhältnis des Nahrungskalks und -phosphors dauernd etwa demjenigen des tertiären Kalkphosphatsalzes entspricht.

Auf eine andere Auslegung der hier besprochenen Vorgänge, die eine Verbindung von Kalk und Phosphat zum unlöslichen Tertiärsalz schon während der Verdauung im Darm annimmt, soll im einzelnen nicht eingegangen werden. Es sei nur auf die Untersuchungen von *Bergeim* verwiesen, die der Annahme einer gehemmten Calcium- bzw. Phosphatresorption — wenigstens bei der experimentellen Rachitis — direkt entgegenstehen.

6. Die acidotische Stoffwechselrichtung.

Die Ursache der Hypophosphatämie bei der Spontanrachitis sucht *György* nicht in exogenen Faktoren, zu denen er auch noch die behinderte Darmresorption rechnet, sondern in Vorgängen des intermediären Stoffwechsels. Er nimmt unter anderen dafür die Tatsache in Anspruch, daß die Spontanrachitis im Gegensatz zur experimentellen Rattenrachitis — durch ein exogen erhöhtes Kalk- und Phosphatangebot unbeeinflußbar bleibt. Und weiterhin besteht im Stadium der floriden Rachitis außer einer Hypophosphatämie auch ein verringertes CO_2-Bindungsvermögen, d. h. eine Verminderung der Alkalireserve, wie von *György, Kappes* und *Kruse, Burges* und *Osman* u. a. sichergestellt wurde. Die bei der Rachitis vorhandene erhöhte intermediäre Bildung saurer Stoffwechselprodukte ist also mit ihrer stark gesteigerten Ammoniakausscheidung der Ausdruck der von *Freudenberg* und *György* geprägten „acidotischen Stoffwechselrichtung". Nach *Hodgson* und nach *György* kann diese Ammoniakausscheidung solche Grade erreichen, daß die Harnreaktion nach der alkalischen Seite verschoben wird. Titrations- und p_H-Werte des Harns genügen deshalb nicht, um die Situation klar zum Ausdruck zu bringen. Dazu bedarf es noch des Harnammoniakwertes, der — bei einer Alkalose stark erniedrigt — hier stets sehr gesteigert ist. Nach *György*

kommen die hier vorliegenden Vorkommnisse am besten zum Ausdruck in dem „Gesamtsäurekoeffizienten“ ($Q = \frac{A + NH_3 \times 100}{N}$), worin A die Titrationsacidität, NH_3 die Ammoniakzahl und N den Gesamtstickstoff bedeutet. Normalerweise beträgt der Quotient um 10. Bei florider Rachitis ist er erhöht, um unter der Behandlung wieder abzusinken. Mit dieser Änderung parallel steigt die erniedrigte Alkalireserve wieder zu normalen Werten an:

$8^1/_2$ Monate alter Säugling (*György*).

	Gesamtsäurekoeffizient	Ca *mg*/%	P *mg*/%
Vor der Behandlung	14·0	7·6	3·0
Nach der Behandlung	11·5	10·8	4·8

6 Monate alter Säugling (*György*, *Falkenheim* und *Kruse*).

	Alkalireserve	Ca *mg*/%	P *mg*/%
Vor der Behandlung	38·3	9·0	3·1
Nach der Behandlung	43·8	9·8	5·0

Auch die Ausscheidung organischer Säuren mit dem Harn ist nach *Hottinger* bei florider Rachitis meist deutlich vermehrt und infolgedessen der Quotient C : N im Harn erhöht.

Es sei in diesem Zusammenhang hingewiesen auf die Rolle des Nahrungsfettes für die Verstärkung acidotischer Zustände (*Niemann*) und der Kohlenhydrate, die zu einer alkalotischen Umstimmung beitragen können, woraus zugleich die rachitisbegünstigende Wirkung der Fette und die rachitishemmende der Kohlenhydrate ersichtlich wird.

Landsberger verfolgte unter *Freudenberg* die Ketonkörperausscheidung normaler und rachitischer Kinder, die er unter „normalen“ Verhältnissen gleich fand. Wenn er aber die Nahrung isodynam durch eine fettreiche Kost (Sahne) ersetzte, dann antwortete — in Bestätigung der postulierten Stoffwechselverlangsamung — allein der rachitische Organismus mit einer gesteigerten Ketonkörperausscheidung.

Gemäß unseren Vorstellungen von der Wirkung des Phosphatanions, das nach den grundlegenden Untersuchungen von *Meyerhof*, *Embden*, *Thunberg* und *Warburg* an den intracellulären Oxydationsprozessen des Muskels und nach *György*, *Neuberg* sowie *Warburg*, an denen sämtliche Körperzellen überhaupt im Sinne einer Förderung hervorragend beteiligt sind, müßte eine Hypophosphatämie einer Stoffwechselverlangsamung entsprechen. *Freudenberg* und *György* haben deshalb auch — indem sie die Verminderung der Alkalireserve bzw. die Acidose als Folge herabgesetzter Gewebsatmung bzw. verlangsamten Stoffwechsels deuteten — die Rachitis als einen acidotischen Zustand mit herabgesetzter Gewebsatmung aufgefaßt. Dementsprechend beobachteten *Freudenberg* und *Welcker* als weiteren Ausdruck verlangsamten Stoffwechsels, daß bei florider Rachitis die Glykose des Blutes in vitro stark gehemmt und oft sogar gänzlich aufgehoben ist. Unter Ultraviolettbestrahlung

und bei zunehmender Heilung stellt sie sich wieder ein und zeigt zunehmende Tendenz. Und in Übereinstimmung hierzu fanden *György* und *Brehme* (l. c.) bei florider Rachitis gewöhnlich niedrige Milchsäurewerte, die mit einsetzender Heilung eine Erhöhung erfuhren.

Auch das Myxödem (*Freudenberg* und *György*), die Narkose, der Diabetes, die *Addison*sche Krankheit und die Säuglingsatrophie stellen solche Zustände mit erniedrigter Alkalireserve, Gewebsacidose und verlangsamtem Stoffwechsel dar.

Der Grundumsatz braucht darum bei florider Rachitis ebensowenig erniedrigt zu sein, wie er z. B. bei Diabetes mit Acidose erniedrigt gefunden wird, wo auch nur ein Teil des Gesamtstoffwechsels einen trägen Ablauf mit Ansammlung saurer Zwischenprodukte aufweist.

Um das noch einmal ausdrücklich hervorzuheben, kommt speziell der rachitischen Acidose eine ätiologische Bedeutung lediglich in Verbindung mit der Hypophosphatämie zu.

Die Verhältnisse der Ca- und P-Ausscheidung in Stuhl und Urin rachitiskranker Kinder können heute kaum als genügend geklärt gelten. Es soll deshalb auf sie im einzelnen nicht eingegangen, sondern nur festgestellt werden, daß diese Ausscheidung im Stadium der floriden Rachitis gegenüber der Norm erheblich gesteigert ist.

7. Die Aktivierung des Provitamins.

So wichtig die Entdeckung *Huldschinskys* gewesen war, dem es 1919 zuerst gelang, die Rachitis durch Ultraviolettbestrahlung mit der Quarzlampe zu heilen und so wichtig die sich anschließende weitere Feststellung war, die als den wirksamen Spektralabschnitt die Wellenlängen 280—300 $\mu\mu$ ermittelte — es fehlte doch noch die Brücke des Verständnisses von der Lichttheorie zu der gut fundierten Ernährungstheorie. Diese gipfelte schließlich in dem Ergebnis, daß von allen Naturprodukten der Lebertran die stärkste antirachitische Wirkung entfaltet. Und nachdem sicher stand, daß die dem Lebertran eigene Wirkung schon mit calorisch bedeutungslosen Mengen zu erzielen war, ja, daß sie in der Fraktion des Unverseifbaren noch weiter eingeengt gefunden wurde, war kein Zweifel mehr geblieben, daß es sich dabei um einen specifischen Rachitisschutzstoff mit Vitaminwirkung handeln und die Rachitis deshalb als Avitaminose betrachtet werden müsse.

Chick und *Dalyell* hatten bereits 1920 eine Hypothese aufgestellt von der photosynthetischen Bildung des antirachitischen Vitamins. Aber erst 1924 konnten unabhängig voneinander die Amerikaner *A. F. Hess* sowie *Steenbock* und *Black* zeigen, daß die ultravioletten Strahlen nicht nur die Rachitis im Tierexperiment und beim Kind zu heilen vermögen, sondern auch im stande sind, an sich antirachitisch unwirksame Stoffe zu aktivieren und antirachitisch wirksam zu machen. Die Autoren zeigten das zunächst an einer Reihe von Pflanzenölen, die durch eine nur kurz dauernde Bestrahlung mit der Quarzlampe antirachitische Wirksamkeit erhielten. In dieser Weise konnte eine große Menge von sonstigen Stoffen, namentlich pflanzlicher Herkunft, antirachitisch gemacht werden, unter anderen auch Sägespäne! Auch Weizenmehl und grüne Gemüse konnten

auf diese Weise „präpariert“ werden, während reine Neutralfette unbeeinflußt blieben. *E. M. Hume* und *H. H. Smith* hatten sogar feststellen können, daß die Bestrahlung leerer Käfige, die experimentelle Rattenrachitis unmöglich mache. Später fanden sie selbst, daß die mit den Käfigen bestrahlten Sägespäne antirachitische Eigenschaften erlangt hatten! *E. M. Nelson* und *Steenbock* korrigierten das Ergebnis der obigen Versuche noch dahin, daß sie zeigten, wie jene nur dann gelingen konnten, wenn die Käfige Exkremente enthielten, die mitbestrahlt, „aktiviert“ und später von den Tieren gefressen werden konnten.

Hess und *Weinstock* sahen, daß im Dunklen gekeimter Weizen antirachitisch unwirksam war, daß die Keimlinge aber wirksam wurden, wenn sie unter ultravioletten Strahlen gehalten worden waren.

In weiteren Versuchen zeigten *A. F. Hess, Weinstock* und *Helman*, daß auch Phytosterin sowie durch mehrfaches Umkrystallisieren gereinigtes Cholesterin unter ultravioletter Bestrahlung antirachitisch aktiv werden.

György machte die wichtige Feststellung, daß Milch bzw. Milchgemische durch ultraviolette Strahlen befähigt wurden, die floride Säuglingsrachitis zu heilen. So konnte er während der Wintermonate Januar bis März in 16 bis 18 Fällen bei sonst völlig gleichgebliebener Nahrung die Rachitis allein durch bestrahlte Milch heilen. Für die Bestrahlung der gesamten Tagesmengen mit der Quarzlampe genügte jeweils eine Stunde bei 30—40 *cm* Abstand. Die hierbei zu beobachtende Umwandlung der Milch in eine Flüssigkeit von ranzig-muffigem Geruch und unangenehmen Geschmack, die auf die Trinklust der Kinder keinen Einfluß haben soll, und auch keinerlei Verdauungsbeschwerden machte, wurde von *György* wegen ihrer lebertranähnlichen Wirksamkeit mit „Jecorisation“ belegt (Oleum jecoris Aseli). Wie *Ottokarl Schultz* später fand, verändern eiweißfreie Milch und Öle bei der Bestrahlung nicht den Geschmack! *György, A. F. Hess, Mackay* konnten dann weiter zeigen, daß auch die Trockenmilch unter Ultravioletbestrahlung nicht nur aktiviert wird, sondern diese Eigenschaft auch wenigstens für 4 Monate ungeschwächt behält und daß sie eine noch stärkere ist, als die der jecorisierten Frischmilch. Das Trockeneigelb, in der vorstehenden Weise behandelt, erlangt nach *Brehme* gleichfalls antirachitische Eigenschaften. Nach Untersuchungen von *Hart* und *Steenbock* sowie von *Hughes, Payne Titus* und *Moore* führt die direkte Bestrahlung der Hennen selbst zu einer erheblichen Erhöhung des D-Vitamin-Gehaltes ihrer Eier. *E. M. Lucae* fand in Analogie hierzu, daß Sonnenbelichtung einer Milchkuh deren Milch in bezug auf wachstumsfördernde Stoffe unbeeinflußt ließ, daß sie aber stärker antirachitische Eigenschaften gewann. Auch *Steenbock, Hart, Poppert* und *Block* sowie *Völtz, Kirsch* und *Falkenhein* konnten diese Beobachtungen an Kühen und Ziegen bestätigen bzw. erweitern. Es durfte aus diesen Ergebnissen wohl mit Recht der Schluß gezogen werden, daß im Sommer auch die Frauenmilch infolge der Sonnenstrahlung stärker antirachitische Eigenschaften besitzt als zu den übrigen Jahreszeiten, woraus, wenigstens teilweise, die sommerliche Spontanheilung der Säuglinge verständlich sein würde. Für die gemachte Annahme, daß zunächst die Haut der Sitz der Aktivierungsvorgänge durch

Ultraviolettbestrahlung ist, können die von *A. F. Hess* sowie von *György* und *Popoviciu* mitgeteilten Versuche sprechen, nach denen eine vollständige Rachitisprophylaxe auch dann gelang, wenn Ratten, die mit einer der oben genannten Rachitisdiäten gehalten waren, gleichzeitig mit bestrahlter Haut gefüttert wurden. Es hat deshalb auch vieles für sich, wenn man einen Übergang von in der Haut gebildetem Vitamin in die Milch postuliert. Daß es sich bei dem antirachitischen Faktor um ein Vitamin handelt, geht aus dem bisher Gesagten schon zur Genüge hervor. Der Ultraviolettbestrahlung käme dann die Rolle eines Aktivators zu, durch den das Provitamin in das wirksame Vitamin übergeführt wird.

Wie oben bereits hervorgehoben, haben *A. F. Hess, Weinstock* und *Helman* gezeigt, daß durch Ultraviolettbestrahlung auch Phytosterin aus Pflanzenöl und gereinigtes, mehrfach umkrystallisiertes Cholesterin in wirksames Vitamin übergeführt werden kann. *A. F. Hess, Weinstock* und *Sherman* erweiterten diesen Befund dahin, daß das bestrahlte feste Cholesterin nur etwa einen Monat lang wirksam bleibt, während die Wirksamkeit jahrelang anhalten kann, wenn das Cholesterin vorher in Öl gelöst worden war. Auch die notwendige Bestrahlungsdauer war für das gelöste Cholesterin auffallend kurz, denn es genügten für seine Aktivierung bereits wenige Minuten.

Von der so vorbehandelten Substanz waren nach den genannten Autoren bereits einige Milligramm zur Rachitisprophylaxe ausreichend, eine Menge, die auch bei subcutaner Applikation wirksam sein soll.

8. Die Isolierung des Vitamin D.

Es bedeutet also nur eine gegebene Konsequenz, wenn sich die weitere Forschung zur Isolierung der antirachitischen Substanz hauptsächlich den Sterinen der Tier- und Pflanzenwelt zuwandte, die bereits *Stepp* in seinen grundlegenden Untersuchungen von 1909 und 1911 für lebensnotwendig gefunden hatte.

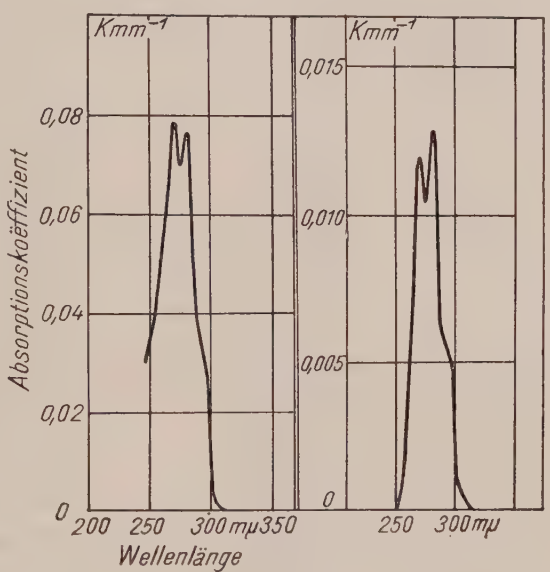
Zunächst galten die Fragestellungen den Veränderungen des Cholesterins, die durch Ultraviolettbestrahlung hervorgerufen werden. Wie *A. F. Hess* schon festgestellt hatte, handelt es sich um einen nur sehr schmalen wirksamen Abschnitt des Spektrums mit den Wellenlängen von etwa 280—300 $\mu\mu$. Nach den übereinstimmenden Beobachtungen fast aller Autoren erwiesen sich die Röntgenstrahlen zur Aktivierung antirachitischer Substanzen sowohl wie auch rachitiskranker Individuen als gänzlich unwirksam.

Bei der Aktivierung der antirachitischen Substanz durch die Ultraviolettbestrahlung lag es nahe, wegen der zu stande kommenden Ozonentwicklung durch die Quarzlampe zunächst an einen Oxydationsvorgang zu denken. Zumal es aus den Arbeiten von *Lifschütz* bekannt ist, daß das Cholesterin beim Stehen am Licht oxydiert wird. Wie aber schon oben ausgesprochen, konnte namentlich *Windaus* zeigen, daß die Aktivierung auch unter Sauerstoffausschluß erfolgt, die Oxydationswirkung also auch nicht die Ursache der Aktivierung sein kann.

Wegen der in der Literatur trotzdem immer wieder behaupteten hohen biologischen Bedeutung der Oxydationsprodukte des Cholesterins hat *Windaus* zahlreiche entsprechende Verbindungen, wie z. B. Cholesterinoxyd, Cholesterinozonid, Cholestenon, Cholestandial, Cholestanon-ol untersucht, sie aber weder unbestrahlt noch bestrahlt antirachitisch wirksam gefunden.

Die Beobachtungen von *Hess,* der das Cholesterin 14mal, *v. Rosenhain* und *Webster,* die es sogar 20mal umkrystallisierten, ohne daß es von seiner Aktivierbarkeit zur Rachitisprophylaxe bzw. Therapie viel einbüßte — unter gleichzeitiger Erhaltung von Schmelzpunkt und Drehung — mußten den Gedanken nahelegen, daß die Sterine als solche das antirachitische Vitamin darstellen.

Fig. 73.



a) Die Absorptionskoeffizienten alkoholischer Lösungen von Ergosterin in $^1/_{1000}$%iger Konzentration bei λ 280 *m* μ = 0·077 mm^{-1}.

b) Die Absorptionskoeffizienten alkoholischer Lösungen von Provitamin = 1%ige Cholesterinlösung bei λ 280 *m* μ = 0·013 mm^{-1}.

(Nach *R. Pohl.*)

Während die physikalische Reinigung des Cholesterins durch bloßes Umkrystallisieren die Vitaminwirkung nicht oder nur teilweise zerstörte, verschwand sie stets, wenn chemische Methoden der Reinigung zur Anwendung gelangten. So fand *Windaus,* daß alle dem Pflanzenreich entstammenden Sterine durch Bestrahlung zwar aktivierbar sind, daß sie diese Eigenschaft aber verlieren, wenn zu ihrer Isolierung eine Überführung in die Essigsäureester und in deren Bromadditionsverbindungen bewirkt wurde, aus denen sie durch Umkrystallisierung und Entbromen mit Zinkstaub rein darstellbar waren.

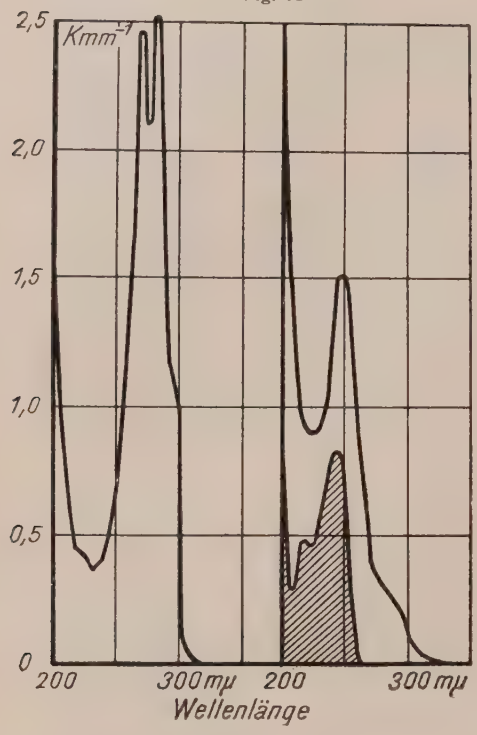
Auch die Reinigung mit Tierkohle bringt die Vitaminwirkung zum Verschwinden und ebenso wird sie zerstört durch Aceton, Permanganat und Überbestrahlung.

Anderseits findet sich nach den Untersuchungen der amerikanischen und englischen Forscher *Hess, Rosenheim* und *Steenbock* das Provitamin vollständig in der digitoninfällbaren Cholesterinfraktion des Unverseifbaren. Wurde das Provitamin (Cholesterin) durch Ultraviolettbestrahlung in das Vitamin übergeführt, dann nahm seine Digitoninfällbarkeit ständig ab.

Ein Kriterium von grundlegender Bedeutung für die Erkennung des antirachitischen Prinzips wurde aber erst das unterschiedliche optische Verhalten alkolholischer Lösungen von Provitamin und Vitamin.

Hess und *Weinstock* hatten gefunden, daß die Lichtabsorption des bestrahlten, antirachitisch wirksamen Cholesterins geringer ist, als diejenige der nichtaktivierten Substanz, daß also das bestrahlte und aktivierte Cholesterin für das ultraviolette Licht eine größere Durchlässigkeit besitzt. Auf Anregung von *Windaus* hin befaßte sich dann *Pohl* mit diesen qualitativ erfaßten Tatsachen, die er in vergleichenden quantitativen Messungen der Ultraviolettabsorption auf spektrophotometrischem und thermoelektrischem Wege bestätigen konnte (Fig. 73).

Fig. 74.



a) Das Absorptionsspektrum des D-Vitamins in $^1/_{25}$%iger alkoholischer Lösung Ergosterin, unbestrahlt. Maximum 2·5 mm^{-1}.

b) Das Absorptionsspektrum des D-Vitamins in $^1/_{25}$%iger alkoholischer Lösung Ergosterin, nach 25′ Bestrahlung mit Magnesiumfunkenlicht. Schraffierter Bezirk = Spektrum des Vitamins.

(Nach *R. Pohl.*)

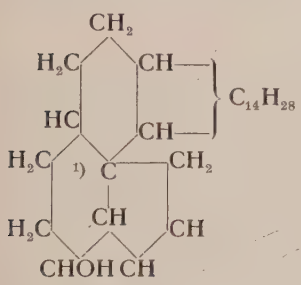
Nach Abzug des Absorptionskoeffizienten des bestrahlten von dem des unbestrahlten Cholesterins resultiert ein Bandensystem mit den drei Erhebungen α, β, γ, das nach Ultraviolettbestrahlung völlig verschwindet. Der Absorptionskoeffizient des Präparates geht bei 280 μμ auf mehr als die Hälfte zurück (von 0·022 auf 0·01 mm^{-1}) (Fig. 74). Wenn durch die Bestrahlung wirklich eine neue Substanz entstünde, wie *Hess* und *Weinstock* zunächst annahmen, dann müßte etwa die Hälfte des ursprünglichen Cholesterins in diese neue Substanz umgewandelt sein, während *Windaus* auf Grund des vorerwähnten Digitoninfällungsverhaltens mit Sicherheit zeigen konnte, daß nach der Bestrahlung mindestens 99·5% des Ausgangsmaterials noch unverändert vorliegen!

Pohl schrieb nun das obige Bandenspektrum einer Substanz zu, die als „Verunreinigung" dem Cholesterin beigemischt sei. Auch seine Vermutung, daß es möglich sein müsse, Cholesterinpräparate darzustellen, die das Bandenspektrum schon in unbestrahltem Zustand nicht aufwiesen, bestätigte sich an von *Windaus* chemisch gereinigten Cholesterinpräparaten.

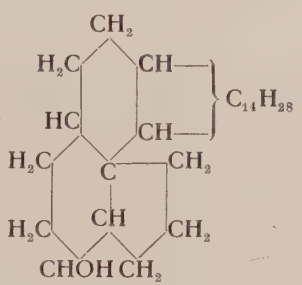
Mit diesen Feststellungen war eigentlich auch entschieden, daß Cholesterin und Provitamin nicht identisch sein können. Aber die Tatsache des „Mitgehens" der Substanz bei der physikalischen Reinigung sowie das Erhaltenbleiben ihres Schmelzpunktes und ihrer Drehung, trotz 15 bis 20maligen Umkrystallisierens ließ wenigstens eine sehr enge chemische Verwandtschaft der Verunreinigung mit dem Cholesterin annehmen. Und analog dem Übergang von Anthracen z. B. in Dianthracen oder der zu einem Gleichgewicht führenden wechselseitigen Umlagerung von Cis- und Trans-Zimt-

säure nach Ultraviolettbestrahlung schlossen *Windaus* und *Hess*, daß bei der Aktivierung des Cholesterins ein geringer Teil in ein energiereicheres Isomeres umgelagert werde, das sich vielleicht wieder in das gewöhnliche Cholesterin zurückverwandelt. Ein solches Isomeres ist das Allocholesterin, das *Windaus* so darstellte, daß er Chlorwasserstoff an Cholesterin addierte und aus dem schön krystallisierten Hydrochlorid wieder abspaltete.

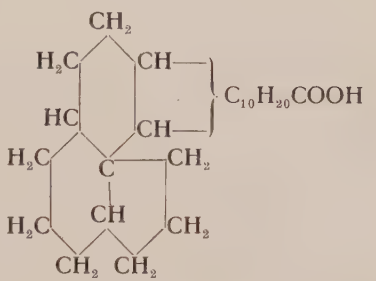
Nach *Windaus* und *Hess* verwandelt sich das Allocholesterin unter verschiedenen Bedingungen einerseits in das gewöhnliche Cholesterin zurück und ergibt es anderseits bei der katalytischen Hydrierung das Koprosterin der Faeces, das ebenso wie die Gallensäuren ein Sterinderivat darstellt, in dem die sterische Gruppenanordnung am Kohlenstoffatom 1 eine andere ist, wie im Cholesterin selbst. Doch erwies sich das Allocholesterin weder bestrahlt noch unbestrahlt als wirksam.



Cholesterin



Koprosterin



Cholansäure

Windaus fand schließlich, daß das Provitamin, das mit dem Cholesterin Mischkrystalle liefert, ungesättigt ist. Denn bei vorsichtiger Hydrierung des provitaminhaltigen Cholesterins mit Wasserstoff verliert das Gesamtmaterial die biologische Wirkung. Oxydationsmittel, speziell das Kaliumpermanganat, dann auch Sauerstoff und Ozon greifen das Provitamin viel leichter an als das Cholesterin und bei der Reinigung über das Cholesterindibromid wird das Provitamin vollkommen zerstört. *Windaus* zog deshalb den Schluß, daß das Provitamin mit großer Wahrscheinlichkeit ein stärker ungesättigtes Sterin ist als das Cholesterin. Er dachte zunächst an ein Dehydrocholesterin und sah sich zu dieser Annahme umsomehr berechtigt, als auch gerade unter den wirksamen pflanzlichen Sterinen, neben dem einfach ungesättigten Sitosterin, Phytosterine mit 2 Doppelbindungen vorkommen. Ja, *Windaus* hatte im Pilzreich sogar ein Sterin mit 3 Doppelbindungen entdeckt, neben einem solchen mit 2 Doppelbindungen, dem Fungisterin.

Windaus und *Hess* prüften zunächst die Phytosterine mit 2 Doppelbindungen im Tierversuch, fanden aber, daß sie in reinem Zustand nicht aktivierbar waren und stellten fest, daß sie bis zu diesem Zeitpunkt etwa 30 Präparate erfolglos auf ihre Aktivierbarkeit geprüft hatten! Die genannten Autoren traten darum in eine Prüfung auch des Sterins aus dem Pilzreich mit den 3 Doppelbindungen ein, eines Körpers, dem *Windaus* früher die Bezeichnung „Ergosterin“ gegeben hatte, nach seiner ersten Darstellung aus dem Mutterkorn (Ergot). Später gelang

Reindel und *Rauch* seine Gewinnung auch aus der Hefe. Die Bruttoformel des Ergosterins $C_{27} H_{41} OH$ steht im Einklang mit der Jodzahl, die 3 Doppelbindungen anzeigt und mit dem Ergebnis der katalytischen Hydrierung.

Nach all den voraufgegangenen Erfahrungen glaubten die Autoren sich nunmehr auf dem richtigen Wege, denn das Ergosterin wird ebenso wie das Provitamin durch Brom irreversibel zerstört und gibt zudem die gleiche Farbreaktion wie das angereicherte Provitamin: Sehr verdünnte Lösungen des reinen Cholesterins in Chloroform ergeben, mit 92%iger Schwefelsäure geschüttelt, Blutrotfärbung des Chloroforms, während die Schwefelsäure farblos bleibt oder höchstens eine ganz schwache grünliche Fluorescenz zeigt. Dagegen ergeben gleich dünne mit Provitamin angereicherte Cholesterinlösungen Blutrotfärbung nicht nur des Chloroforms, sondern auch eine rötliche Färbung der Schwefelsäure und dementsprechend dünne Lösungen des Ergosterins allein keine Färbung des Chloroforms, dagegen eine blutrote Färbung der Schwefelsäure.

Auch hinsichtlich der Digitoninfällbarkeit entspricht das Ergosterin den vom Provitamin her zu erwartenden Bedingungen. Insofern nämlich, als es zunächst die allen Sterinen eigene quantitative Fällung aufweist, die jedoch nach Bestrahlung sukzessive geringer wird und ganz aufhört, wenn das auch dem Ergosterin eigentümliche Provitaminspektrum verschwunden ist. Hier sei noch einmal darauf hingewiesen, daß auch das aktivierte Lebertranvitamin durch Digitonin nicht mehr gefällt werden kann. *Windaus* schließt nun aus dem übereinstimmenden optischen Verhalten der antirachitisch wirksamen Substanz und dem Ergosterin auf deren Identität, läßt aber eine solche hinsichtlich ihres chemischen Verhaltens zunächst noch offen. Die vergleichenden quantitativen Messungen *Pohls* haben gezeigt, daß eine Ergosterinlösung von 1:600.000 in absolutem Alkohol „bis in alle Einzelheiten genau dasselbe Ultraviolett-Absorptionsspektrum ergab, wie eine 1%ige Lösung des nur physikalisch gereinigten Cholesterins". Auch ein künstlicher Zusatz von $^1/_{60}$% Ergosterin zum Cholesterin vermochte weder dessen Krystallform noch seinen Schmelzpunkt, sein Drehungsvermögen oder seine analytische Zusammensetzung zu verändern.

Schließlich und endlich aber zeigte sich im Tierversuch die Vitaminwirkung des bestrahlten Ergosterins in dem nämlich noch $^1/_{500}$, ja $^1/_{1000}$ *mg* eine sichere Heilwirkung bei der rachitischen Ratte hervorrief.

In Untersuchungen von *Windaus, Borgsand* und *Brunken* beschäftigten sich die Autoren mit der Wirkung des sichtbaren Lichtes auf das Ergosterin, fanden es jedoch ohne Einfluß. Dagegen gelang es, das Ergosterin für sichtbares Licht durch Stoffe wie Methylenblau, Eosin u. s. w. zu sensibilisieren. Die erhaltenen Umwandlungsprodukte waren aber anderer Art, wie die bei der Ultraviolettbestrahlung und besaßen keine biologische Wirksamkeit mehr. Als das wesentlichste Resultat dieser Untersuchungen ergab sich aber, daß das in bestrahltem wie unbestrahltem Zustande antirachitisch unwirksame Ergosterinperoxyd sich in aktivierbares Ergosterin zurückverwandeln ließ. Daraus haben nämlich die Autoren den Schluß gezogen, daß das Ergosterin selbst das aktivierbare Provitamin darstellt und seine Aktivierbarkeit nicht etwa einer weiteren Verunreinigung verdankt.

Es darf also nach dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens das chemisch definierte Ergosterin als das antirachitische Provitamin gelten, das durch die Ultraviolettbestrahlung aktiviert und in das Vitamin übergeführt wird. Ernährungs- und Lichttheorie gehen auf in der gewonnenen Anschauung von der Rachitis als Avitaminose.

Literatur:

I. Zusammenfassende Darstellungen.

McCollum, E. V. and *Nina Simmonds,* The Newer Knowledge of Nutrition. Third Edition. The Macmillan Company, New York **1925**. — *Funk Casimir,* Die Vitamine. München **1924**. — *György P.* u. *Stepp W.* s. auch *Stepp,* Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. J. Springer, Berlin **1927**. — *Mellanby Edward,* Experimental Rickets. Medic. Research. Council London. Publ. by His Majestys Stationary Office **1921**. — *Miller R.,* The Medical Diseases of Children. New York **1911**. — *Stepp W.* u. *P. György,* Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. J. Springer, Berlin **1927**.

II. Einzelpublikationen.

Bachstrom, Observationes cirea scorbutum, eiusque indolem, causas, sigua et curam. **1734**. — *Barlow T.,* Infantile scurvy. Br. med. j. **1894**. — *Bergeim O.,* Proc. soc. of exp. biol. med. **1926**, 23. — *Braddon L.,* The Cause and Prevention of Beriberi. London **1907**. — *Bréaudat,* Bull. de la soc. de path. exot. **1901**, 13. — *Burges* and *Osman,* Lanc. **1924**, 206. — *Casparis, Shipley, Kramer,* J. of Am. med. ass. **1924**. — *Cautley,* Rickets. Arnold, London **1913**. — *Chick* and *Dalyell,* Lanc. **1922**, 203; Zt. f. Kind. **1923**, 34. — *McClendon J. F.,* Proc. soc. of exper. biol. med. **1924**, 21, 276. — *McCollum E. V., Simmonds N., Parsons H. T.* and *Park E. A.,* J. of biol. chem. **1921**, 45, 333, 343; Proc. soc. of exp. biol. med. 18. May, **1921**. — *McCollum E. V., Simmonds N., Shipley P. G.* and *Park E. A.,* Proc. soc. of exp. biol. med. **1921**, 19, 123; J. of biol. chem. **1922**, 51, 41. — *McCollum E. V., Simmonds N., Becker J. E.* and *Shipley P. G.,* J. of biol. chem. **1922**, 53, 293. — *Eijkman C.,* Gen. Tijdschr. voor Ned. Indie **1896**; Virchows A. **1897**, 148, 523; 149, 187; A. d. Hyg. **1906**, 58, 150. — *Falkenheim* u. *Kruse,* Zt. f. Kind. **1926**, 41. — *Feer E.,* Festschrift für Hagenbach-Burckhardt 1897. Med. Kl. **1916**. — *Fraser H.* and *Stanton,* Studies from Inst. for Med. Res. Feder. Malay States. **1909**, Nr. 10; Lanc. **1910**, 4515. — *Freudenberg E.* u. *György P.,* M. med. Woch. **1920**, 1061; **1921**; **1922**, 422; Biochem. Zt. **1920**, 110; **1921**, 115; 118; 121; 124; **1922**, 129; **1923**, 142; **1924**, 147; Jahrb. f. Kind. **1921**, 96; **1922**, 100; Mon. f. Kind. **1924**, 28; Kl. Woch. **1922**, 410; **1923**, 1539. — *Freudenberg E.* u. *Welcker,* Zt. f. Kind. **1926**, 41. — *Gassmann,* Zt. f. phys. Chem. **1910**, 70; **1913**, 83; **1918**, 90. — *Glisson Fr.,* De rachitide. Londinmuseum, Little Britain **1650**. — *Grijns,* Gen. Tijdschr. voor Ned. Indie **1901**, 41; **1909**, 49. — *György P.* u. *Brehme,* Biochem. Zt. **1925**, 157. — *György P.* u. *Kappes* u. *Kruse,* Zt. f. Kind. **1926**, 41. — *György P.* u. *Poppoviciu,* Jahrb. f. Kind. **1926**, 112. — *Hagenbach* u. *Burckhardt,* Jahrb. f. Kind. **1904**, 60. — *Hausser* u. *Vahle,* Strahlentherapie **1921**, 13. — *Hess A. F.,* Lanc. II. **1922**, 367; J. of Am. med. ass. **1923**, 81, 15; **1925**, 84, 1910. — *Hess A. F.* and *Gutman P.,* Proc. soc. of exp. biol. med. **1921**, 19, 31. — *Hess A. F.* and *Unger,* J. of Am. med. assoc. **1917—1921**; Am. J. of Dis. of children **1921/22**; Proc. soc. of exp. biol. med. **1921**, 18, 298. — *Hess A. F., Unger L. J.* and *Pappenheimer A. M.,* Proc. soc. of exp. biol. med. **1921**, 19, 8. — *Hess A. F.* and *Weinstock M.,* J. of biol. chem. **1924**, 62, 301; **1925**, 64, 181, 293; J. of Am. med. ass. **1924**, 83, 1558. — *Hess A. F., Weinstock* and *Helman,* Proc. of soc. exp. biol. med. **1924**, 22, 76; J. of biol. chem. **1925**, 63, 305. — *Hess A. F., Weinstock* and *Sherman,* J. of biol. chem. **1925**, 66, 145; **1926**, 67, 413. — *Hodgson A.,* Lanc. II. **1921**, 945. — *Holst Axel* u. *Frölich T.,* J. of hyg. **1907**, 7, 634. — *Hopkins F. G.,* Analyst. **1906**, 31, 395; J. of phys. **1912**, 44, 425. — *Hottinger,* Mon. f. Kind. **1925**, 30; Schweiz. med. Woch. **1926**. — *Howland* and *Kramer,* Am. j. of dis. of children **1921**, 22; Mon. f. Kind. **1923**, 25. — *Hume E. M.* and *Smith H. H.,* Biochem. J. **1923**, 17, 304. — *Hutyra Fr.* and *Marek Jos.,* Pathology and Therapeutics of the Diseases of Domestic Animals. Chicago **1916**, 1. — *Huld-*

schinsky K., Zt. f. Chir. **1920**, 39, 426; D. med. Woch. **1921**, 47, 675. — *Hutchinson H. S.* and *Murphy S. J.*, Glasgow. med. j. **1922**, 117, 145. — *Kramer*, Medicina castrensis. **1720**. — *Kramer B.* and *Boone Frank H.*, Proc. soc. of exp. biol. med. **1922**, 20, 87. — *Landsberger*, Kl. Woch. **1924**, 2077; Zt. f. Kind. **1925**, 39. — *Lifschütz J.*, Zt. f. phys. Chem. **1907**, 53, 140. — *Lind*, A treatise on the scurvy. 2nd Edition. London **1757**. — *Lucae E. M.*, Biochem. J. **1924**, 18, 716; 18, 1279. — *Lunin N.*, Zt. f. phys. Chem. **1881**, 5, 31. — *Mellanby Edward*, Br. med. j. **1920**, I, 47; Experimental Rickets. Med. Research Council. H. M. Stationery Office, London **1921**. — *Nelson E. M.* and *Steenbock*, J. of biol. chem. **1924**, 62, 575. — *Niemann*, Jahrb. f. Kind. **1917**, 85. — *Osborne Th. O.* and *Mendel L. B.*, Publ. Carn. Inst. Wash. No. 156, I. u. II.; J. of biol. chem. **1912**, 12, 81; 307. — *Poulsson E.*, Über die Wirkung des Dorschlebertrans und seine medizinische Anwendung. Griegs Boktrykkeri, Bergen **1927**. — *Pohl R.*, Nachr. der Ges. der Wissenschaften z. Göttingen. Mathem.-physikal. Klasse. **1926**, S. 142 u. S. 185. — *Raczynski*, Cpt. r. de l'assoc. intern. de pédiatr. I. Congrès. Paris **1912**, 308. — *Reindel Fr. E.* u. *Rauch W. H.*, Liebigs Ann. d. Chem. **1927**, 452, 34. — *Riesell*, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuchungen. **1868**. — *Röhmann F.*, Über künstliche Ernährung und Vitamine. Bornträger, Berlin **1916**. — *Rosenhain* and *Webster*, Biochem. J. **1927**, 21, 127. — *Schabad J. A.* u. *Sorochowetz R. F.*, Mon. f. Kind. **1911**, 659. — *Schaumann H.*, A. f. Trop. **1910**, 14. Beih., 8. — *Shipley P. G.*, *Kinney E. M.* and *McCollum E. V.*, J. of biol. chem. **1924**, 59, 177. — *Shipley P. G.*, *Park E. A.*, *McCollum* and *Simmonds N.*, Bull. John Hopkin's Hosp. **1921**, 32, 160; Am. j. of hyg. **1921**, 1, 512; J. of biol. chem. **1921**, 47, 507. — *Steenbock* and *Black*, J. of biol. chem. **1925**, 64, 263. — *Steenbock*, *Hart*, *Hoppert* and *Black*, J. of biol. chem. **1925**, 66. — *Stepp W.*, Biochem. Zt. **1909**, 22, 452; Zt. f. Biol. **1911**, 57, 135. — *Strongmann B. T.* and *Bowditsch H. J.*, Boston. med. surg. j. **1921**, 184, 443. — *Takaki*, Sei-i-Kwai **1885**; **1886**; **1887**. — *Völtz*, *Kirsch* u. *Falkenheim*, Landwirtsch. Jahrb. **1927**, 65, 375. — *Vordermann*, Gen. Tijdschr. voor Ned. Indie. **1898**, 48. — *Wacker*, *Hueck* u. *Beck*, Berl. kl. Woch. **1921**, 58, 453. — *Windaus A.*, Nachr. d. Ges. der Wissensch. zu Göttingen. Mathem.-physikal. Klasse. **1925**, 159. — *Windaus A.*, *Borgeaud P.* u. *Brunken J.*, Nachr. d. Ges. der Wissensch. zu Göttingen. Mathem.-physikal. Klasse. **1927**, 313. — *Windaus A.* u. *Hess A. F.*, Nachr. d. Ges. der Wissensch. zu Göttingen. Mathem.-physikal. Klasse. **1926**, 175. — *Zucker T. F.*, Proc. soc. of exp. biol. med. **1922**, 20, 136. — *Zucker T. F.*, *Pappenheimer* and *Barnett*, Proc. soc. of exp. biol. med. **1922**, 19.

Die Wirkungen muskulärer Arbeit beim Turnen und Sport auf die Organe des Kreislaufs[1].

Von Prof. Dr. **Hermann Rautmann,** Freiburg i. Br.

Zweiter Teil[2].

Mit 4 Abbildungen im Text.

Die Ermüdung und Überanstrengung der Kreislauforgane durch Muskelarbeit beim Turnen und Sport. Ihre Erkennung, Behandlung und prognostische Beurteilung.

In dem bereits erschienenen ersten Teil dieser Arbeit sind die Wirkungen in einiger Ausführlichkeit zu schildern versucht, die nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse muskuläre Arbeit an den Organen des Kreislaufs hervorzubringen vermag. Dabei war des öfteren schon Gelegenheit gegeben, auch auf solche Veränderungen hinzuweisen, die sich als Ermüdungs- oder Überanstrengungserscheinungen deuten ließen; diese mögen nunmehr in Anbetracht ihrer Wichtigkeit in dem folgenden zweiten Teil noch eingehender behandelt sein, als dies im Rahmen der bisherigen Darstellung möglich war.

Verstehen wir unter Ermüdung allgemein einen Zustand verminderter Leistungsfähigkeit infolge körperlicher oder geistiger Arbeit, der mehr oder weniger bald wieder abklingt, so kann sich die Ermüdung an den Kreislauforganen in sehr verschiedener Weise äußern. Wir können zunächst die subjektiven von den objektiven Ermüdungszeichen unterscheiden, von denen hinsichtlich ihrer Art und der Bedingungen ihres Auftretens die subjektiven sehr viel schwerer deutbar sind als die objektiven. Die letzteren können wir wiederum in zwei Gruppen teilen; in solche, die sich im Verhalten des centralen Motors, des Herzens, äußern und in diejenigen, die sich in der Peripherie aus dem veränderten Zusammenwirken des Herzens und der Blutgefäße ergeben.

---

[1] Aus dem sportärztlichen Institut der Universität Freiburg i. Br.

[2] Der erste Teil der Arbeit erschien in den Ergebnissen, Band X (1927), S. 235—280. Er gliedert sich in folgende Hauptkapitel:

I. Einleitendes.
II. Zur allgemeinen Arbeitsphysiologie der Leibesübungen.
III. Der allgemeine Wirkungstypus.
IV. Der Wirkungstypus der vier arbeitsphysiologischen Grundformen.
V. Der Einfluß der äußeren Bedingungen, unter denen die Arbeit geleistet wird.
VI. Die Bedeutung der Konstitution für die Kreislaufwirkung muskulärer Arbeit.

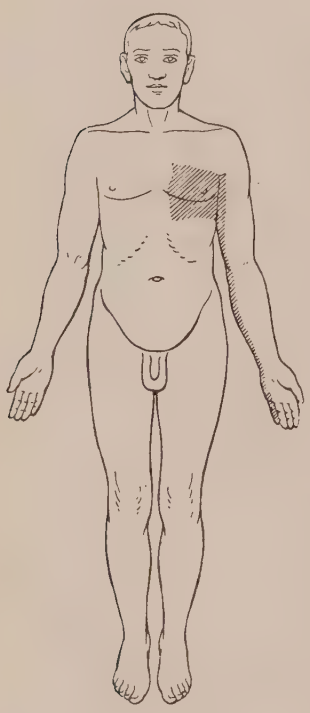
Bildet sich die verminderte Leistungsfähigkeit, die im Anschluß an eine Anstrengung auftritt, erst in abnorm langer Zeit oder überhaupt nicht mehr zurück, oder ist die Verminderung der Leistungsfähigkeit sogleich nach der Anstrengung so schwer, daß gewisse noch zu erörternde krankhafte Erscheinungen auftreten, so pflegen wir von einer Überanstrengung zu sprechen. Es dürfte sich hieraus schon zur Genüge ergeben, daß es im allgemeinen nicht möglich ist, die Ermüdungserscheinungen von den Überanstrengungserscheinungen scharf abzusondern und daß hier zum mindesten dem subjektiven Ermessen ein sehr weiter Spielraum gewährt ist. Ich glaube deshalb, daß es am zweckmäßigsten ist, die Erscheinungen der Ermüdung und der Überanstrengung an dieser Stelle zusammen zu behandeln.

I. Die Erkennung der Ermüdung und Überanstrengung der Kreislauforgane.

1. Die subjektiven Zeichen.

Die sich bei Überanstrengung der Kreislauforgane durch Turnen und Sport allmählich entwickelnden subjektiven Beschwerden sind häufig wenig charakteristisch und beziehen sich oft mehr auf den allgemeinen Zustand als auf die Organe des Kreislaufes selbst. Vielfach wird subjektiv zunächst nur eine allgemein verminderte Leistungsfähigkeit bemerkt sowie Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit bzw. schlechter Schlaf. Hierzu können dann zunächst unbestimmte Beschwerden in der Herzgegend treten wie dumpfes Druckgefühl und zeitweise auftretendes Herzklopfen.

Fig. 75.



Die subjektiven Erscheinungen bei akuter Kreislaufüberanstrengung pflegen dagegen von Anfang an sich vor allem auf das Herz zu beziehen. Neben mehr oder weniger hochgradiger allgemeiner Schwäche, Appetitlosigkeit und leichter Übelkeit besteht Herzklopfen und mehr oder weniger deutlicher Druck in der Herzgegend. Auch das Gefühl der Atemnot pflegt in derartigen Fällen kaum zu fehlen und kann bei ernster Überanstrengung geradezu in ein Gefühl der Erstickung übergehen, das in die Kehle verlegt wird. Ist die Überanstrengung nicht ernsterer Art, so können indessen alle diese Beschwerden mehr oder weniger bald wieder verschwinden, so daß lediglich die leicht erregbare Herztätigkeit noch einige Zeit auf die Kreislaufüberanstrengung hindeutet.

Die subjektiven Erscheinungen bei schwerster Kreislaufüberanstrengung sind bereits vielfach beschrieben und bekannt. Es mag hervorgehoben sein, daß es nach den in der Literatur niedergelegten Beobachtungen bei schwerer akuter Dilatation der linken Herzkammer zu einem so starken

Schmerz in der linken Brustseite kommen kann, der gleichzeitig zuweilen in den linken Arm ausstrahlt, daß der davon Betroffene außer stande ist, sich noch aufrecht zu halten. Ist durch eine schwere akute Überanstrengung gleichzeitig eine Rhythmusstörung des Herzens eingetreten, so wird nach den bisher darüber vorliegenden Beobachtungen auch über ein Gefühl großer Unruhe in der Brust geklagt.

Über die sensorischen Erscheinungen auf der Haut der Herzgegend, die bei Herzüberanstrengung auftreten können, hat *Mackenzie* die Angabe gemacht, daß diese sich immer in einem Teil der in der Fig. 75 schraffierten Gegend einstellen. (Die Abbildung ist dem Werke von *Mackenzie* entnommen.)

Mackenzie hat in seinem Lehrbuch der Herzkrankheiten zwei Beobachtungen angeführt, die hier ausführlich wiedergegeben sein mögen, da sie mir recht lehrreich erscheinen. *Mackenzie* schreibt:

So machte ein gesunder Junge von 16 Jahren an einem Feiertage einen Radausflug in eine gebirgige Gegend. Am 1. Tage legte er eine große Strecke zurück und hatte sich ziemlich ausgegeben. Am 2. Tage fuhr er noch etwa 100 Meilen auf einer bergigen Straße und brach am Abend mit einem Gefühl von Erstickung und Schmerzen in der linken Brustseite zusammen. Am nächsten Tage stellte sich schon nach kurzem Radfahren der Schmerz wieder ein, worauf der Junge nach Hause zurückkehrte; ich untersuchte ihn am 3. Tage nach dem Auftreten der Schmerzen und konnte mit den physikalischen Methoden nichts Abnormes finden. Es war nur eine undeutlich begrenzte Stelle gesteigerter Empfindlichkeit an der linken Brust vorhanden. Ich riet ihm ruhig herumzugehen und jede Anstrengung, die den Schmerz hervorrufen könnte, zu vermeiden. Das tat er auch, aber von Zeit zu Zeit versuchte er doch, wie weit er schon laufen könnte, aber er fand, daß der Schmerz wiederkam, wenn er nur einige 100 *m* gelaufen war. Nach einigen Monaten trat der Schmerz nicht mehr so leicht ein und am Schlusse des Jahres war der Junge so wohlauf wie je und jetzt, nach 6 Jahren, ist er ganz gesund.

Ein gesunder 32jähriger Arzt ging an einem heißen Sommertage auf die Jagd, nachdem er bisher ein etwas ruhiges Leben geführt hatte. Er stieg mit Gewehr und Munition einen steilen Hügel hinan und empfand, als er oben anlangte, einen stechenden Schmerz, der nur einige Augenblicke anhielt. Am nächsten Tage entdeckte er eine gesteigerte Empfindlichkeit um die linke Brustwarze herum und kam zu mir. Ich konnte am Herzen nichts Abnormes finden; das war vor 8 Jahren und der Mann übt seinen anstrengenden Beruf noch sehr fleißig aus, ohne daß Zeichen von Herzschwäche sich eingestellt hätten.

2. Die objektiven Zeichen.

Die Zeichen von seiten des Herzens sowie von seiten der Kreislaufperipherie.

Es muß meines Erachtens ganz besonders darauf hingewiesen werden, daß trotz ernster objektiver Schädigung des Herzens subjektive Erscheinungen recht oft so gut wie vollständig fehlen können.

Ich möchte daraus die Forderung ableiten, daß bei allen denjenigen, besonders jüngeren Sportsleuten, die sich in einem sehr anstrengenden Training befinden, in gewissen Zeitabständen eine genauere Untersuchung der Kreislauforgane auch dann vorgenommen werden sollte, wenn keinerlei subjektive Beschwerden bestehen.

a) Die Erscheinungen von seiten des Herzens.

Von den objektiven Veränderungen an dem centralen Motor, die für die Erkennung einer Überanstrengung des Kreislaufes besonders wichtig sind, besitzt nach allem, was wir bisher darüber wissen, das Verhalten der Herzgröße eine besonders große Bedeutung.

Das Verhalten der Herzgröße in den ersten Stunden nach einer Muskelanstrengung sowie bei längerer Einwirkung eines ernstlichen Trainings.

Bei der ausschlaggebenden Bedeutung, welche der Technik und Methodik der Herzgrößenbestimmung für die Frage des Verhaltens der Herzgröße zukommt, mögen im folgenden zunächst einige technische und methodische Vorbemerkungen Platz finden.

Zur Technik und Methodik der Herzgrößenbestimmung.

Das beste Verfahren zur objektiven Bestimmung der Herzgröße, das wir zurzeit besitzen, ist meiner Ansicht nach wie vor die orthodiagraphische Untersuchung bei möglichst ruhiger, unbeeinflußter Atmung. Die Fehlerbreite dieses Verfahrens ist, wenn wir von der Übung des Untersuchers absehen, vor allem gegeben durch die auch bei ruhiger Atmung noch vorhandene Größen- und Formänderung des Herzmuskels, die ihrerseits bei gleicher in- und exspiratorischer Verschiebung des Zwerchfells von seiner Formbeständigkeit abhängt. Ich möchte es für genaue Untersuchungen für zweckmäßig halten, die diastolische Herzschattengröße nach Möglichkeit nur in der Ausatmungsphase, d. h. bei Hochstand des Zwerchfells orthodiagraphisch aufzuzeichnen. Wir erhalten dadurch in einheitlicher Weise die maximale Herzgröße bei ruhiger Atmung. Gegenüber der diastolischen Herzgröße in der Einatemphase beträgt der Unterschied in der Größe des Transversaldurchmessers meiner Beobachtung nach durchschnittlich 3—4 *mm* (bei Untersuchung im Sitzen). Was die von *Moritz* empfohlene orthodiagraphische Untersuchung im Liegen anbetrifft, so scheint mir diese trotz mancher Vorzüge für die sportärztliche Praxis dadurch wenig geeignet zu sein, daß sie ein waagrecht liegendes Instrumentarium erfordert, das wir bei unserer röntgenologischen Herzdiagnostik sonst nicht anzuwenden pflegen.

Gegenüber der orthodiagraphischen Untersuchung scheint mir die Fernaufnahme abgesehen von ihrer Kostspieligkeit den großen Nachteil zu besitzen, daß eine Einheitlichkeit in der Atemphase sich hierbei nur sehr schwer erzielen läßt und es natürlich, wenn tiefste In- und Exspiration vermieden und die Fernaufnahme bei möglichst ruhiger, unbeeinflußter Atmung gemacht wird, meist vom Zufall abhängt, ob der Herzschatten im Augenblick der Ein- oder der Ausatmung aufgenommen wird. Für eine einwandfreie Feststellung der Größenänderung des Mittellinienabstandes links und rechts möchte ich jedoch die Fernaufnahme wegen der hierbei möglichen sehr genauen Festlegung der Mittellinie für das beste Verfahren halten.

Die Fernzeichnung bietet für sportärztliche Untersuchungen gegenüber der Fernaufnahme wohl gewisse Vorteile aber auch gewisse Nachteile. Gegenüber der orthodiagraphischen Untersuchung hat die Fernzeichnung, abgesehen von der dazu notwendigen stärkeren Röhrenbelastung und der trotzdem kaum erreichbaren gleichen Helligkeit des Nahbildes den Nachteil, daß eine orthodiagraphische Projektion des Herzschattens auch in der üblichen Entfernung von 2 *m* noch nicht vollständig gewährleistet ist.

Bei der Ausmessung der orthodiagraphischen Herzgröße müssen wir der richtigen Festlegung der Mittellinie die allergrößte Sorgfalt zuwenden. Die Werte für den Mittellinienabstand rechts und links können bei ungenauer Festlegung der Mittellinie ja außerordentlich verschieden ausfallen.

Welches ist nun das beste Verfahren zur einwandfreien Festlegung der Mittellinie?

Beim *Grödel*schen Orthodiagraphen erscheint ihre Festlegung insofern verhältnismäßig einfach, als nach Auswechslung des Durchleuchtungsschirmes durch die Markiervorrichtung leicht der tiefste Punkt der Fossa jugularis sowie ein tiefer gelegener Punkt auf der Verbindungslinie zwischen Fossa jugularis und Nabel in das Orthodiagramm eingezeichnet werden kann. Die durch Verbindung dieser beiden Punkte erhaltene Mittellinie kann bei sorgfältigem Vorgehen wohl als zuverlässig angesehen werden.

Bei Verwendung der orthodiagraphischen Zusatzvorrichtung eines Polyskopes, Multoskopes oder einer ähnlichen Apparatur, wie sie jetzt vielfach im Gebrauch ist, muß jedoch die Festlegung der Mittellinie in einer anderen Weise erfolgen. Meiner Erfahrung nach kommt man am besten und sichersten zum Ziel, wenn man auf dem Orthodiagramm die knöchernen Thoraxkonturen sorgfältig aufpunktiert und die Mittellinie dann in der Weise festlegt, daß man im oberen und unteren Teil des Orthodiagramms je einen Punkt festlegt, welcher genau der Mitte zwischen der rechten und linken knöchernen Thoraxwand entspricht. Das gleiche Verfahren ist meines Erachtens zweckmäßigerweise auch für die Ausmessung der Herzgröße bei Fernaufnahmen anzuwenden.

Neben dem Transversaldurchmesser sowie dem Mittellinienabstand rechts und links kommt für die Beurteilung der Herzgröße auch der Längsdurchmesser in Betracht. Seine Bedeutung erscheint durch die neueren, wichtigen Untersuchungen von *Kirch* noch erheblich gesteigert, da es nach *Kirch* bei der tonogenen Dilatation des Herzens ja zunächst zu einer Dehnung der Ausflußbahn kommt. Solche tonogenen Dilatationen führen nach *Kirch* vorwiegend zu einer Verlängerung des rechten Ventrikels und gehen mit einer gewissen Drehung des Gesamtherzens um seine Längsachse einher, bei der der linke Ventrikel mehr nach hinten zu rückt, während der rechte Ventrikel in breiterer Fläche der Brustwand anliegt, so daß nach den anatomischen Untersuchungen von *Kirch* eine Vergrößerung im queren Durchmesser meistens vollständig fehlt. Zur Erkennung einer beginnenden tonogenen Dilatation des Herzens scheint mir hiernach dem Herzlängsdurchmesser eine ganz besondere Bedeutung zuzukommen. Leider stehen aber seiner genauen Festlegung bekanntlich recht große Schwierigkeiten entgegen. Auch bei sorgfältiger Einzeichnung des im Zwerchfellschatten liegenden Teiles des Herzens und genauer Einzeichnung des Vorhof-Cava-Winkels ist dem subjektiven Ermessen bei der Einzeichnung der Herzbasis und der Einzeichnung des Herzlängsdurchmessers doch ein recht großer Spielraum gelassen. Wir werden daher das Verhalten des Herzlängsdurchmessers nur mit Zurückhaltung verwerten können und nur große Ausschläge in Rechnung setzen dürfen.

Das gleiche Bedenken, das gegenüber der Geeignetheit des Herzlängsdurchmessers besteht, muß auch gegenüber der planimetrischen Ausmessung des Herzschattens geltend gemacht werden. Auch hier können nur verhältnismäßig große Ausschläge Verwertung finden.

Daß eine Hochdrängung des linken Zwerchfelles durch eine abnorm große Magenblase stets vermerkt und entsprechend in Rechnung gesetzt werden soll, muß hier der Vollständigkeit halber wohl erwähnt werden.

Läßt sich der Herzlängsdurchmesser mit einiger Sicherheit festlegen, so können wir gleichzeitig auch den Herzneigungswinkel mit hinreichender Genauigkeit bestimmen und auf diese Weise auch zu einem zahlenmäßigen Urteil über die Herzlage und bis zu einem gewissen Grade auch die Herzform gelangen. Hinsichtlich der Auswertung des im Sitzen festgestellten Herzneigungswinkels möchte ich auf die Untersuchungen meines Mitarbeiters *F. Duras* verweisen.

Welche Bedeutung dürfen wir der Herzperkussion bei der sportärztlichen Beurteilung der Herzgröße zuerkennen? Dem sportärztlich tätigen Praktiker steht ja in der Regel eine orthodiagraphische Röntgenapparatur nicht zur Verfügung, und er ist daher ausschließlich auf das einfache Verfahren der Perkussion und Palpation angewiesen. Gegenüber der Anschauung, daß die durch Perkussion gefundene Herzgröße allzu häufig zu ungenau sei, möchte ich auch an dieser Stelle nochmals hervorheben, daß sich bei Beherrschung der Technik auch durch die Herzperkussion bei den zu untersuchenden Sportsleuten in der Regel eine hinreichend genaue Festlegung der Herzgröße ermöglichen läßt. Ein abnorm starkes Fettpolster oder störende Brustkorbverbiegungen kommen bei jugendlichen Sportsleuten

ja kaum in Betracht. Ich habe in vieljähriger Erfahrung immer wieder die Beobachtung machen können, daß wenn die große Herzdämpfung bei der Perkussion (im Liegen) nach links die Brustwarzenlinie bzw. die Medioclavicularlinie erreicht oder auch nur wenig überschreitet, sich so gut wie stets orthodiagraphisch eine mehr oder weniger deutliche Herzvergrößerung feststellen läßt. Gelegentliche durch das besondere Verhalten des Brustkorbes und der Herzlage im Brustkorb verursachte Ausnahmen vermögen diese Regel nur zu bestätigen. Die Brustwarzenlinie ist meines Erachtens als Orientierungslinie durchaus brauchbar, so daß auf eine Einzeichnung der Medioclavicularlinie meist verzichtet werden kann.

Der Wert, den die Lage des Herzstoßes für die Beurteilung der Herzgröße besitzt, ist besonders bei ausgebreiteter Pulsation recht fragwürdig, da es nur schwer gelingt, die Stelle der maximalen Pulsation in einwandfreier Weise genau festzulegen.

Das Verhalten der Herzgröße in den ersten Stunden nach einer sportlichen Anstrengung.

Die normale Reaktion.

Die Herzverkleinerung als normale Ermüdungsreaktion.

Seit den ersten Untersuchungen von *Smith, Mallwitz, Moritz, Dietlen* u. a. hat sich die Zahl der Beobachtungen über das Verhalten der Herzgröße nach einer starken sportlichen Anstrengung, besonders in den letzten Jahren, sehr vermehrt, so daß wir hierüber jetzt einigermaßen hinreichende Klarheit besitzen. Für das Verhalten der Herzgröße nach einem Langstreckenlauf scheint mir die nachfolgende Beobachtungsreihe, die von mir vor einigen Jahren mitgeteilt ist[1], insofern sehr kennzeichnend zu sein, als sie besonders deutlich die Regelmäßigkeit zeigt, mit der die Herzverkleinerung bei Kreislaufgesunden auftritt, so daß wir die Herzverkleinerung als die normale, d. h. als die bei Gesunden in der Regel vorkommende Reaktion, die Herzvergrößerung als die nicht mehr normale bzw. abnorme Reaktion ansehen müssen. In der hier wiedergegebenen Beobachtungsreihe hatte der einzige Läufer, der eine mäßig starke Herzvergrößerung nach dem Lauf zeigte (s. nebenstehende Tabelle, Nr. VI), kurz vor der zweiten Untersuchung einen leichten Kollaps erlitten. Die zweite orthodiagraphische Untersuchung der Läufer konnte von mir bei dieser Untersuchungsreihe $^1/_4$—$1^1/_2$ Stunden nach dem Eintreffen am Ziel vorgenommen werden.

Bei meinen Untersuchungen mit meinen Mitarbeitern *Duras Ernst* und *Wissemann* anläßlich der Heeresskimeisterschaften 1928 auf dem Feldberg (Schwarzwald), bei denen die Teilnehmer an dem Militärpatrouillenlauf vor und nach dem Lauf untersucht wurden, fanden wir unter 20 Fällen 10mal eine Herzverkleinerung um 0·6—1·6 *cm*, während in 10 Fällen die Herzgröße unverändert gefunden wurde. Eine Herzvergrößerung wurde bei keinem der Teilnehmer, die fast sämtlich in gutem Zustande am Ziel eingetroffen waren, festgestellt. Daß wir hier in einer verhältnismäßig so großen Häufigkeit das Herz bei der orthodiagraphischen Untersuchung nach dem Skilauf gleich groß gefunden haben, ist wohl darauf zurückzuführen, daß eine größere Zahl der Teilnehmer aus äußeren Gründen erst nach $^1/_2$ bis 2 Stunden nachuntersucht werden konnte.

[1] *Rautmann,* Wirkungen des sportlichen Laufes. Zt. f. kl. Med. 1924, XCVIII, S. 58.

Das Verhalten der Herzgröße unmittelbar bzw. in den ersten beiden Stunden nach einem Waldlauf über 1500—2500 *m*.

Nr.	Durchlaufene Strecke in Metern	Alter in Jahren	Orthodiagraphischer Querdurchmesser des Herzens vor dem Lauf in Zentimetern	Orthodiagraphischer Querdurchmesser des Herzens nach dem Lauf in Zentimetern	Unterschied in Zentimetern
I	1500	15	13·8	12·4	− 1·4
II	1500	16	13·0	11·9	− 1·1
III	1500	16	12·3	11·1	− 0·9
IV	1500	16	12·6	10·7	− 1·9
V	2000	17	13 0	11·8	− 1·2
VI	2000	17	12·0	12·5	+ 0·5
VII	2000	17	13·2	12·5	− 0·7
VIII	2000	19	13·8	12·5	− 1·3
IX	2000	19	14·0	12·4	− 1·6
X	2000	20	14·1	13·1	− 1·0
XI	2500	18	12·1	10·7	− 1·4
XII	2500	18	11·9	11·1	− 0·8
XIII	2500	18	13·5	12·7	− 0·8
XIV	2500	18	12·7	12·0	− 0·7
XV	2500	19	13·1	12·9	− 0·2

Ackermann fand bei orthodiagraphischer Untersuchung von 26 Marathonläufern, daß nach dem Lauf 18mal eine Verkleinerung bzw. Neigung zu Verkleinerung des Transversaldurchmessers vorhanden war, 6mal eine Vergrößerung bzw. Neigung zu Vergrößerung, während in 2 Fällen sich eine Änderung der Herzschattengröße nicht feststellen ließ. Diese Befunde wurden bei denjenigen Läufern erhoben, welche das Ziel erreicht hatten. Bei einer anderen Gruppe von 7 Läufern, welche wegen Ermüdung den Lauf aufgeben mußten, hat *Ackermann* dagegen in 6 Fällen eine Vergrößerung bzw. Neigung zu Vergrößerung des Herzschattens nach dem Laufe gefunden, so daß also nach seinen Ergebnissen bei denjenigen Läufern, die wegen Ermüdung aufgeben mußten, das Verhalten der Herzgröße ganz anders war wie bei den Läufern, die das Ziel erreichten, u. zw. in dem Sinne, daß bei den ermüdeten Läufern statt einer Verkleinerung durchschnittlich eine Vergrößerung eingetreten war.

Kaup, Gotthardt, Hoferer und *Spatz* fanden nach den Skilangläufen in Garmisch-Partenkirchen 1925 den Herztransversaldurchmesser unmittelbar nach dem Lauf deutlich verkleinert, u. zw. betrug die Verkleinerung durchschnittlich 1·4 *cm*. Ferner hat *Kaup* mit seinen Mitarbeitern 1925 auch bei 11 Langstreckenläufern die Herzgröße vor und nach dem Lauf orthodiagraphisch untersucht und hierbei nach dem Lauf ebenfalls eine deutliche Verkleinerung gefunden, u. zw. durchschnittlich um 1 *cm*.

In der weit überwiegenden Anzahl der Fälle hat bei dem Deutschen akademischen Olympia in Marburg 1924 auch *Eimer* bei der Untersuchung von Langstreckenläufern eine deutliche Herzverkleinerung festgestellt.

Nach einem Gepäckmarsch hat *Eimer* ferner bei 30 Patrouillengängern nach der Leistung in 28 Fällen eine Verkleinerung des Herztransversaldurchmessers gefunden und nur in einem Falle eine Vergrößerung um 3 *mm*,

während in einem anderen Falle das Herz gleich groß geblieben war. Die Verkleinerung betrug in dieser Beobachtungsreihe von *Eimer* im Mittel 0·86 *cm*; diejenigen Herzen, die einen Transversaldurchmesser über 13·5 *cm* aufwiesen, waren im Durchschnitt um 1·42 *cm* verkleinert. Bei der Siegergruppe in diesem Gepäckmarsch hat *Eimer* eine Herzverkleinerung um durchschnittlich 1·35 *cm* gefunden, während bei einer anderen Gruppe, die diesen Marsch aufgegeben hatte, die Verkleinerung nur 0·12 *cm* betrug. (Diese Gruppe hatte wegen vorzeitiger Aufgabe des Marsches auch eine viel kleinere körperliche Leistung ausgeführt.)

Bei einem anderen Gepäckmarsch (Kavalleriegepäckmarsch) hat *Eimer* bei Untersuchung von 30 Teilnehmern in 27 Fällen eine deutliche Verkleinerung des Transversaldurchmessers beobachtet und nur in einem Falle eine Vergrößerung um 2 *mm*, während in 2 anderen Fällen die Herzgröße nach dem Marsch unverändert war. Im Mittel betrug die Verkleinerung nach diesem Gepäckmarsch 0·88 *cm*.

Ferner hat *Eimer* auch noch nach einem 15-*km*-Kompagniegepäckmarsch 9 Mann untersuchen können, von denen mit Ausnahme eines Mannes, der bei der Untersuchung einen Kollaps erlitt und eine Herzvergrößerung um 1·3 *cm* aufwies, sämtliche Leute eine Verkleinerung des Herztransversaldurchmessers erkennen ließen, die im Durchschnitt 0·91 *cm* betrug.

Es kann nach den hier des näheren mitgeteilten Beobachtungen und unter gleichzeitiger Berücksichtigung der übrigen zahlreichen älteren und neueren Beobachtungen über das Verhalten der Herzgröße unmittelbar nach einer Anstrengung meines Erachtens kein Zweifel mehr darüber sein, daß die Herzverkleinerung nach anstrengender Muskelarbeit die normale Größenreaktion des menschlichen Herzens in der ersten Zeit nach einer anstrengenden Leistung darstellt.

Über die Zeitdauer, während deren diese normalerweise eintretende Herzverkleinerung bestehen bleibt, liegt ebenfalls bereits eine große Anzahl von Beobachtungen vor. Im allgemeinen scheint zwischen der Größe bzw. Dauer einer Anstrengung und der Zeitdauer der Herzverkleinerung ein deutlicher Zusammenhang zu bestehen. Nach geringer körperlicher Anstrengung am Fahrradergometer konnten mein Mitarbeiter *F. Duras* und ich in Versuchen, die von uns in der letzten Zeit durchgeführt sind, schon nach geringer Zeit, etwa nach 40 Minuten, eine deutliche Herzverkleinerung nicht mehr feststellen, in Übereinstimmung mit älteren Versuchen von *Moritz*, der nach geringer körperlicher Arbeit bereits nach 25 Minuten eine Herzverkleinerung nicht mehr festzustellen vermochte, während er anderseits nach einer anstrengenden Radfahrt noch nach 8 Stunden eine Herzverkleinerung beobachtet hat.

Bei seinen Untersuchungen über das Verhalten der orthodiagraphischen Herzgröße nach einem Armeegepäckmarsch fand *Eimer* ebenfalls noch nach 8 Stunden eine deutliche Verkleinerung. Sehr lehrreich scheint mir zu sein, daß nach einer maximalen sportlichen Anstrengung diese Herzverkleinerung noch unter Umständen nach 24 Stunden und länger in sehr erheblichem Maße vorhanden sein kann. So konnte ich bei Turnern nach einem Wettlauf über 5000 *m*,

wie aus der nachstehenden kleinen Tabelle hervorgeht, noch nach 24 Stunden eine Herzverkleinerung bis zu 1·1 *cm* beobachten.

Das Verhalten der Herzgröße etwa 24 Stunden nach einem 5000-*m*-Lauf.

Nr.	Durchlaufene Strecke in Metern	Alter in Jahren	Orthodiagraphischer Querdurchmesser des Herzens vor dem Lauf in Zentimetern	Orthodiagraphischer Querdurchmesser des Herzens nach dem Lauf in Zentimetern	Unterschied in Zentimetern
I	5000	18	15·0	13·9	− 1·1
II	5000	22	13·6	13·3	− 0·3
III	5000	23	14·5	14·1	− 0·4
IV	5000	23	15·8	15·9	+ 0·1

Nach einer Schlägermensur betrug bei einem von mir fortlaufend orthodiagraphisch untersuchten Studenten die Verkleinerung des Herztransversaldurchmessers noch nach 26 Stunden 1 *cm*. Es würde sehr wertvoll sein, derartige Beobachtungen über die Zeitdauer, während deren eine Herzverkleinerung nach einer starken Anstrengung bestehen bleiben kann, noch durch weitere Untersuchungen zu ergänzen.

Wie ist nun die Herzverkleinerung nach muskulärer Anstrengung zu erklären? Wie kommt sie zu stande? Man hat daran gedacht, daß es sich nur um eine scheinbare Verkleinerung handeln könnte und daß sie vielleicht auf einer Streckung des Herzens infolge Zwerchfelltiefstand beruhe, der nach starker Anstrengung ja zuweilen beobachtet werden kann. Hiergegen spricht jedoch nach meiner Ansicht, daß die Herzverkleinerung in der ersten Zeit nach einer Anstrengung auch dann beobachtet werden kann, wenn von einem Zwerchfelltiefstand gar nicht die Rede sein kann. Dies geht auch aus den älteren Untersuchungen von *Lipschütz* hervor, in denen der Zwerchfellstand sorgfältig berücksichtigt ist. *Bruns* und *Römer* haben in ihren sehr genauen Untersuchungen den Zwerchfellstand dadurch ausgeschaltet, daß sie von einem Mitarbeiter den Herzschatten nach der Arbeit nur bei exakt gleichem Zwerchfellstand aufzeichnen ließen. Auch *Williamson* hat bei seinen Untersuchungen dem Zwerchfellstand besondere Beachtung geschenkt und einen Zusammenhang zwischen dem Zwerchfellstand und der Herzverkleinerung nicht nachweisen können.

Daß die Herzverkleinerung auch nicht nur als Folge der verminderten diastolischen Füllung des Herzens angesehen werden kann, wie sie nach einer Arbeit durch die Beschleunigung der Herztätigkeit hervorgerufen wird, geht meines Erachtens daraus hervor, daß diese Verkleinerung auch dann in deutlicher Weise nachweisbar ist, wenn die Vermehrung der Schlagzahl längst abgeklungen ist. Mag also immerhin während der ersten Zeit nach einer Anstrengung die Verminderung der diastolischen Füllung eine gewisse Rolle spielen, und vielleicht die Herzverkleinerung noch verstärken, so kann diese für die späteren Stunden, in der die Pulszahl bereits wieder zum Ruhewert zurückgekehrt ist, doch nicht mehr zur Erklärung der Herzverkleinerung herangezogen werden.

Wie ich schon an anderer Stelle[1] ausgeführt habe, vermag aus verschiedenen Gründen wohl auch der verminderte Rückfluß aus der Peripherie die Herzverkleinerung nicht zu erklären.

Die größte Wahrscheinlichkeit scheint mir nach unserer bisherigen Erfahrung die Annahme zu haben, daß ihr in der Hauptsache eine tonogen bedingte verminderte diastolische Erweiterungsfähigkeit des ermüdeten Herzmuskels zu grunde liegt, so daß wir darin eine normale Ermüdungsreaktion unseres Herzens zu sehen hätten, wie dies auch bereits von *Romberg* angenommen ist.

Die abnorme bzw. krankhafte Reaktion.

Die Herzvergrößerung in den ersten Stunden nach einer sportlichen Überanstrengung als abnorme bzw. krankhafte Reaktion.

Vor Beantwortung der Frage nach der Bedeutung der Herzvergrößerung in den ersten Stunden nach einer anstrengenden Leistung mag hier zunächst noch erörtert sein, welche Bedeutung dem Gleichgroßbleiben des Herzens nach einer Anstrengung zukommt. Das Gleichgroßbleiben des Herzens erscheint an sich zweideutig; denn einmal kann nach dem eben Gesagten diese Erscheinung darauf beruhen, daß durch die Anstrengung das Herz noch keineswegs ermüdet ist und infolgedessen noch nicht eine verminderte diastolische Erweiterungsfähigkeit aufweist, und zweitens würde hierbei auch daran zu denken sein, daß eine in der allerersten Zeit vorhandene Herzverkleinerung sehr rasch wieder verschwunden ist und infolgedessen in dem Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr nachzuweisen war. Dieser Gesichtspunkt ist meines Erachtens insbesondere auch bei der Beurteilung der vorher aufgeführten Untersuchungsergebnisse über die Häufigkeit des Auftretens der Herzverkleinerung zu beachten. Insofern scheinen mir grundsätzlich auch nur diejenigen Herzgrößenwerte in einer Beobachtungsreihe miteinander vergleichbar zu sein, die zu annähernd derselben Zeit nach der Anstrengung erhalten sind.

Was die Herzvergrößerung nach einer anstrengenden Muskelarbeit anbetrifft, so werden wir zweckmäßigerweise zunächst die geringen von den stärkeren Vergrößerungen zu unterscheiden haben. Bei einer Größenänderung von nicht mehr als 0·2 *cm* müssen wir den Befund noch als sehr unsicher ansehen, da er innerhalb der Fehlerbreite des orthodiagraphischen Verfahrens liegt. Beträgt der Unterschied 0·3—0·5 *cm*, so möchte ich von einer Neigung zu Vergrößerung bzw. geringer Vergrößerung sprechen und erst bei Unterschieden von 0·6 *cm* und darüber von einer deutlichen Vergrößerung.

Ob nun ein Herz mit einer Verkleinerung, geringen oder starken Vergrößerung auf eine Arbeit reagiert, hängt offenbar allgemein von dem Verhältnis der Herzkraft zur Größe der von ihm geforderten Arbeit

[1] *Rautmann*, Muskelarbeit und Herzgröße. Kl. W. 1927.

ab. Wir werden daher annehmen müssen, daß bei übermäßigen Ansprüchen auch ein voll leistungsfähiges Herz schließlich überanstrengt wird und mit einer Herzvergrößerung antwortet. Sehr lehrreich scheinen mir in dieser Hinsicht die Untersuchungsergebnisse von *Lampé, Weltz, Heinrich* und *Straubel* zu sein, aus denen hervorgeht, daß bei demselben Ringer je nach der Schwere des Kampfes und je nach seinem Trainingszustand das Herz das eine Mal mit einer Verkleinerung, das andere Mal mit einer Vergrößerung reagieren kann. Es scheint mir aus den Beobachtungen von *Lampé* und seinen Mitarbeitern hervorzugehen, daß eine Herzvergrößerung bei den von ihm untersuchten Ringern in der Regel nur dann auftrat, wenn eine leichte oder schwerere Überanstrengung vorlag. *Lampé* und seine Mitarbeiter sind auf Grund ihrer Untersuchungen auch zu der Ansicht gekommen, daß eine Verkleinerung des Herzens mit Anstieg des Blutdruckes und rasch zur Norm zurückkehrender Pulszahl für eine gute, und eine Vergrößerung des Herzens mit Senkung des Blutdrucks und langandauernder Beschleunigung des Pulses für eine schlechte Reaktion des Herzens auf die vorangegangene Anstrengung spricht.

In gleichem Sinne sprechen auch die Beobachtungen von *Ackermann* dafür, daß die Herzvergrößerung nach einer sportlichen Leistung auf eine Überanstrengung hindeutet; denn *Ackermann* fand eine Vergrößerung im wesentlichen nur bei denjenigen Läufern, die den Marathonlauf wegen Ermüdung vor dem Ziel aufgeben mußten (s. o.). Es mag hier auch nochmals auf die von mir oben mitgeteilte Beobachtungsreihe hingewiesen sein, in der unter den sämtlichen von mir untersuchten Läufern nur derjenige eine Herzvergrößerung zeigte, der kurz vor der Nachuntersuchung kollabiert war.

Es mag in diesem Zusammenhang noch eine andere von mir in der letzten Zeit gemachte Beobachtung mitgeteilt sein, aus der wohl hervorgeht, wie vorsichtig das vergrößerte Herz eines Sportsmannes auch dann beurteilt werden muß, wenn eine Leistungsschädigung der Kreislauforgane scheinbar nicht besteht. Diese Beobachtung bezieht sich auf einen jetzt 26jährigen jungen Kollegen, der als Student Mittelstreckenläufer (800—1500 *m*) war und im Winter 1925 bei der Studentenuntersuchung von mir untersucht wurde. Es wurde damals ein bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Körpergröße, des Körpergewichtes und des Brustumfanges deutlich vergrößertes Herz festgestellt, u. zw. betrug der orthodiagraphisch festgestellte Herztransversaldurchmesser 15·0 *cm* bei einem in diesem Falle als normal anzusehenden Spielraum von 12·5—13·7 *cm*. Abgesehen von dieser Herzvergrößerung war damals ein auffallender Befund über dem Herzen sowie am Puls nicht wahrnehmbar. Der erste Herzton war lediglich etwas dumpf und paukend, der zweite Pulmonalton klappend, der Herzstoß etwas verbreitert. Die Pulszahl betrug im Stehen 55, unmittelbar nach 10 Kniebeugen 85 und eine Minute später wiederum 55. Die Zahl der Atemzüge war jedoch auf 24 in der Minute erhöht. Es bestand eine mäßig- bis mittelstarke Vergrößerung des rechten und linken Schilddrüsenlappens.

Bei orthodiagraphischer Nachuntersuchung dieses jungen Kollegen jetzt nach 3½ Jahren, die anläßlich von gemeinschaftlichen Arbeitsversuchen in der letzten Zeit vorgenommen wurde, zeigte sich, daß die Herzgröße inzwischen zur Norm zurückgekehrt ist und jetzt nur noch 13·0 *cm* beträgt. Nach einem der ersten Arbeitsversuche auf dem Fahrradergometer reagierte nun das Herz des jungen Kollegen mit einer mäßig starken Verkleinerung von 0·6 *cm*, die jedoch nach 1½ Stunden bereits fast vollständig wieder ausgeglichen war. Bei einem zweiten Arbeitsversuch und annähernd derselben Arbeitsleistung (bei dem das Herz bereits vor dem Versuch, ohne daß eine sportliche Anstrengung vorausgegangen war, sich

um 0·5 *cm* größer zeigte als bei der kurz vorangegangenen ersten Untersuchung) hat das Herz jedoch nicht mit einer Verkleinerung, sondern mit einer wenn auch geringen Vergrößerung reagiert, die noch über 3 Stunden nach der keineswegs großen Anstrengung nachweisbar war. Bei einem dritten Arbeitsversuch mit starker Belastung hat dieses Herz sogar mit einer sehr starken Erweiterung auf 15·5 *cm* reagiert, die allerdings nach einer halben Stunde bereits nicht mehr nachweisbar war und nach der Art der Rückbildung des Mittellinienabstandes rechts und links zu schließen ganz vorwiegend das rechte Herz betroffen hatte.

In diesem Falle hat sich also das Herz eines jungen Sportsmannes, das sich bei der ersten Untersuchung trotz scheinbar im übrigen voller Leistungsfähigkeit des Kreislaufes als erheblich vergrößert gezeigt hatte, nach 3½ Jahren in seiner Größe wohl zurückgebildet, jedoch eine ausgesprochene Neigung zur Dilatation bei stärkerer körperlicher Anstrengung behalten.

Über das Verhalten des Mittellinienabstandes rechts und links bei einer Herzvergrößerung in der ersten Zeit nach anstrengender Muskelarbeit liegen bisher erst ganz vereinzelte Beobachtungen vor. *Ackermann* hat angegeben, daß bei den Herzerweiterungen, die er bei seinen Marathonläufern festgestellt hat, diese das rechte Herz mehr betrafen als das linke. Es steht diese Angabe von *Ackermann* in guter Übereinstimmung mit dem, was von mir im ersten Teil dieser Arbeit[1] über die verschiedene Einwirkung der Geschwindigkeitsübungen auf das rechte und das linke Herz ausgeführt ist. Bei der hier im vorstehenden mitgeteilten eigenen Beobachtung, bei der ebenfalls vor allem der Mittellinienabstand rechts vergrößert war, hat es sich um eine Arbeitsleistung am Fahrradergometer gehandelt, die unter sehr starker Bremswirkung bei mäßig hoher Geschwindigkeit ausgeführt wurde.

Als sehr lehrreich mag hier auch noch die Angabe *Lampés* und seiner Mitarbeiter aufgeführt sein, wonach bei einem Ringer, unmittelbar nach dem Kampf, zunächst eine Vergrößerung des Herztransversaldurchmessers um 1·4 *cm* festgestellt wurde, die sich bei der Nachuntersuchung eine Stunde später durch eine Verkleinerung des Herztransversaldurchmessers um 0·4 *cm* gegenüber dem Ruhewert vor dem Kampfe ersetzt zeigte. In diesem Falle war also innerhalb einer Stunde eine Größenänderung des Herztransversaldurchmessers um 1·8 *cm* eingetreten, und die anfängliche Herzvergrößerung durch eine, wenn auch geringe Herzverkleinerung abgelöst.

Ein derartiges anfängliches Hin- und Herschwanken der Herzgröße bei Herzdilatation konnte ich auch mit meinem Mitarbeiter *F. Duras* bei dem Arbeitsversuch beobachten, über den bereits im vorstehenden berichtet ist. Bei fortlaufender orthodiagraphischer Untersuchung haben sich in diesem Falle folgende Werte für den Herztransversaldurchmesser ergeben:

1.	Herztransversaldurchmesser	in der Ruhe vor der Arbeit	13·0 *cm*
2.	„	unmittelbar nach der Arbeit	15·5 „
3.	„	30 Minuten nach der Arbeit	13·2 „
4.	„	1 Stunde nach der Arbeit	13·5 „
5.	„	4½ Stunden nach der Arbeit	13·1 „

Es hat sich demnach in dieser Beobachtungsreihe der Herztransversaldurchmesser nach anfänglich starker Vergrößerung um 2·5 *cm* innerhalb einer

[1] Siehe diese Ergebnisse, Bd. X, S. 247.

halben Stunde wieder um 2·3 *cm* verkleinert, um dann zunächst wieder etwas an Größe zuzunehmen und erst später die Ausgangsgröße zu erreichen.

Nach diesen Beobachtungen, die natürlich noch der weiteren Verfolgung bedürfen, müssen wir, glaube ich, bis auf weiteres annehmen, daß es bei akuter Dilatation des Herzens durch Überanstrengung bei Rückgang der Dilatation zunächst zu mehr oder weniger starken Schwankungen in der Herzgröße kommt, und daß der gestörte Herzmuskeltonus zunächst gewissermaßen pendelartig um seine normale Gleichgewichtslage hin- und herschwankt.

Das Verhalten der Herzgröße in der Ruhe bei längerer Einwirkung eines ernstlichen Trainings.

In praktischer Hinsicht vielleicht noch wichtiger als die Frage nach dem Verhalten der Herzgröße in den ersten Stunden nach einer starken körperlichen Anstrengung erscheint die Frage nach dem Verhalten der Herzgröße bei hochtrainierten Sportsleuten, die im Ruhezustand, d. h. nicht unmittelbar oder in der ersten Zeit nach einer sportlichen Anstrengung zur Untersuchung kommen. Denn vielfach wird ja der Arzt von einem Sportsmann gerade vor einer sportlichen Leistung befragt und muß daher im stande sein, etwaige besondere Größenabweichungen des Herzens richtig zu beurteilen.

Wie verhält sich nun bei einem hochtrainierten Sportsmann die Herzgröße in der Ruhe? Welches ist der normale, welches der nicht mehr normale bzw. abnorme oder krankhafte Befund?

Vor Erörterung dieser Frage mag noch ein Gesichtspunkt hier hervorgehoben sein, der meines Erachtens auf Grund unserer neueren Ergebnisse auf sportärztlichem Gebiete sehr zu beachten ist. Wie ich schon an anderer Stelle[1] betont habe, müssen wir uns vorstellen, daß es sich bei dem Verhalten der Herzgröße in der ersten Zeit nach einer maximalen sportlichen Anstrengung um einen Reaktionsablauf handelt, der unter Umständen erst nach ziemlich langer Zeit vollständig abgeklungen ist. Wie ich in vorstehendem schon ausgeführt habe, kann ja beispielsweise noch nach 24—26 Stunden nach einer Anstrengung das Herz um 1 *cm* verkleinert sein. Untersuchen wir demnach einen Sportsmann an dem folgenden Tage nach einer sportlichen Leistung, so müssen wir damit rechnen, daß um diese Zeit die Größenreaktion des Herzens noch nicht völlig abgeklungen ist und das Herz noch erheblich verkleinert ist, so daß wir bei der orthodiagraphischen Untersuchung einen zu kleinen Herztransversaldurchmesser erhalten. Wir sollten uns daher, wenn irgend möglich, an die Forderung halten, die Herzgröße eines Sportsmannes erst dann zu untersuchen, wenn nach der letzten sportlichen Leistung 2—3 Ruhetage verflossen sind. Wir müssen im übrigen auch stets daran denken, daß

[1] *Rautmann,* Die Wirkung maximaler Muskelarbeit auf die Herzgröße. Verh. d. 1. intern. Tagung f. Körperkultur und Sport. Amsterdam 1928.

unser Herz ein Muskel mit natürlichen Tonusschwankungen ist, die eine entsprechende Beachtung fordern, wenn Fehler vermieden werden sollen. Aus den Untersuchungen von *Beck* und *Dohan* wissen wir, daß nach einem warmen bzw. heißen Bade von 30—32° R das Herz zunächst erheblich verkleinert sein kann, während es nach einem kurzen kalten Bade von 16—20° R bis zu 1 *cm* und mehr vergrößert sein kann. Was die recht erheblichen Größenschwankungen anbetrifft, welche *Lampe, Weltz, Heinrich* und *Straubel* bei den von ihnen untersuchten Ringern während einer Kampfperiode von 4 Wochen beobachtet haben, so erscheint mir ihre Deutung dadurch sehr erschwert, daß von *Lampe* und seinen Mitarbeitern nicht angegeben ist, wieviel Zeit bei den Ringern nach dem Kampf verflossen war, als die orthodiagraphischen Untersuchungen stattfanden.

Trotz aller natürlichen Tonusschwankungen des menschlichen Herzens dürfen wir jedoch anderseits wohl annehmen, daß — bei einheitlich gleicher Untersuchungstechnik und -methodik und Beachtung des Gesichtspunktes, daß die Ruhegröße des Herzens nur dann mit Sicherheit erhalten werden kann, wenn das Herz nicht mehr im Reaktionsablauf nach einer sportlichen Anstrengung oder unter der Nachwirkung anderer besonderer Faktoren wie eines heißen oder kalten Bades steht, sich der Ruheherzgrößenwert bei demselben Menschen innerhalb einer gewissen Zeitspanne in der Regel nur wenig ändert, sofern eine krankhafte Störung nicht vorliegt. Eine stärkere Größenschwankung im Sinne einer erheblichen Zunahme des Herztransversaldurchmessers muß daher meines Erachtens als wichtige Größenabweichung gewertet werden.

Es fragt sich nun, wie ist eine stärkere Vergrößerung des Herzens zu deuten, die wir bei einem Sportsmann nach längerer Einwirkung eines ernstlichen Trainings finden? Welches ist die normale Größenreaktion des Herzens, welches die nicht mehr normale bzw. abnorme oder krankhafte Reaktion?

Die normale Größenreaktion des Herzens bei längerer Einwirkung eines ernstlichen Trainings.

Wie ich im ersten Teile dieser Arbeit[1] ausgeführt habe, muß die Frage, ob sich bei Fußballspielern, Schwimmern, Boxern, Radfahrern, Läufern, Skiläufern, Schwerathleten, Fechtern und Ruderern auf orthodiagraphischem Wege normalerweise eine Herzgröße nachweisen läßt, welche von dem bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Körpergröße, Körpergewicht und Brustumfang zu erwartenden Wert bedeutsam abweicht, nach den Untersuchungen von *Deutsch* und *Kauf* aller Wahrscheinlichkeit nach verneint werden, und ich habe an dieser Stelle bereits darauf hingewiesen, daß auch nach den Untersuchungen von *Dedichen, Knoll* und nach meinen eigenen Beobachtungen bei gut trainierten Skiläufern in der Regel ein durchschnittlich großes Herz zu erwarten ist.

Seit Fertigstellung des ersten Teiles dieser Arbeit sind inzwischen von verschiedener Seite weitere Untersuchungen über diese Frage ausgeführt, so von *Kaup, Gotthardt, Hoferer* und *Spatz, Hug, Eimer* und mir selbst sowie meinen

[1] Siehe diese Ergebnisse, Bd. X, S. 255—260.

Mitarbeitern. Was die im ersten Teil dieser Arbeit noch nicht berücksichtigten Untersuchungen von *Lampé, Weltz, Heinrich* und *Straubel* an Berufsringkämpfern anbetrifft, so haben diese allerdings bei Berücksichtigung lediglich der Körpergröße der von ihnen untersuchten Wettkämpfer nach den von ihnen zu grunde gelegten Normtabellen das Herz in 95·24% der Fälle deutlich vergrößert gefunden. Indessen erscheint meines Erachtens gegenüber diesem Ergebnis die Frage berechtigt, ob die Herzen der von *Lampé* und seinen Mitarbeitern untersuchten Ringkämpfer auch bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Körpergröße, Körpergewicht und Brustumfang in einem so großen Prozentsatz der Fälle vergrößert waren. Leider sind von *Lampé* und seinen Mitarbeitern Angaben über das Verhalten des Körpergewichtes und des mittleren Brustumfanges nicht gemacht, so daß mir ein Urteil darüber nicht möglich ist, ob die Herzen der von ihnen untersuchten Ringkämpfer auch nach dem von mir angegebenen Korrelationsverfahren zur Beurteilung der Herzgröße bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Größe, Gewicht und Brustumfang eine Vergrößerung gezeigt haben.

Kaup, Gotthard, Hoferer und *Spatz* haben bei den Skiläufern, die sie anläßlich der deutschen Skimeisterschaft 1927 untersucht haben, bei korrelativer Berücksichtigung von Körpergröße, Körpergewicht und Brustumfang nach dem von mir angegebenen Verfahren eine durchaus normale Herzgröße beobachtet.

Bei seinen orthodiagraphischen Herzuntersuchungen anläßlich mehrerer Armeegepäckmärsche hat *Eimer* neuerdings eine durchaus normale Herzgröße bei der weit überwiegenden Mehrzahl der von ihm untersuchten Teilnehmer gefunden.

Hug ist auf Grund seiner Untersuchungen bei dem ersten schweizerischen Marathonlauf 1927 zu dem Ergebnis gelangt, daß die schweizerischen Marathonläufer auf keinen Fall über die Norm große, sondern durchaus normal große, ja eher etwas kleine Herzen gehabt haben. *Hug* hatte ferner Gelegenheit anläßlich der olympischen Winterspiele in St. Moritz 91 der besten internationalen Skiwettläufer orthodiagraphisch (durch Fernzeichnung) zu untersuchen und hat auch bei diesen Untersuchungen gefunden, daß die 91 Olympiaskiläufer in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle bei gleichzeitiger Berücksichtigung ihrer Körpergröße, ihres Körpergewichtes und ihres Brustumfanges ein keineswegs vergrößertes Herz gezeigt haben. Er hat ferner auch bei den von ihm untersuchten Eishockeyspielern festgestellt, daß sie in ihrer Gesamtheit betrachtet eine durchaus normale Herzgröße aufwiesen.

Ich selbst habe weiterhin mit meinen Mitarbeitern bei orthodiagraphischer Untersuchung der Teilnehmer an dem Militärpatrouillenlauf auf dem Feldberg im Februar 1928 die Herzen bei den Wettläufern in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle durchaus normal gefunden. Bei der orthodiagraphischen Untersuchung von etwa 80 der besten deutschen Geräteturner, die wir beim letzten deutschen Turnfest in Köln zu untersuchen Gelegenheit hatten, haben wir die Herzen zum großen Teil sogar kleiner als normal gefunden.

Bei Berücksichtigung auch dieser neueren ausgedehnten Untersuchungen kann meines Erachtens kein Zweifel mehr darüber sein, daß sich die Herzgröße auch nach

Einwirkung eines längeren ernstlichen Trainings in der Regel durchaus in den Grenzen der Norm hält, sofern hierbei gleichzeitig Größe, Gewicht und Brustumfang nach dem von mir angegebenen Korrelationsverfahren beachtet werden.

Die nicht mehr normale bzw. abnorme oder krankhafte Größenreaktion des Herzens bei längerer Einwirkung eines ernstlichen Trainings.

Eine stärkere Herzvergrößerung, die wir bei einem hochtrainierten Sportsmann finden, muß somit nach dem Vorstehenden auf alle Fälle zunächst als eine Abweichung von dem normalen Befund gewertet werden und muß in der Regel als ebenso wenig belanglos angesehen werden wie bei einem Nichtsportsmann. Wie ich bereits an anderer Stelle[1] hervorgehoben habe, wäre es jedoch selbstverständlich vollkommen abwegig, wenn wir eine Herzvergrößerung bei einem Sportsmann nun ohne weiteres als eine krankhafte Erscheinung auffassen würden; wir werden vielmehr berücksichtigen müssen, daß vom Standpunkt der klinischen Variationslehre ein großes bzw. sehr großes Herz gegenüber einem normal großen Herzen zunächst nichts weiter besagt, als daß eine für Kreislaufgesunde weniger wahrscheinliche Herzgröße vorliegt, sofern wir in dem Spielraum der Norm nach dem von mir vor einer Reihe von Jahren gemachten Vorschlag[2] alle diejenigen Befunde zusammenfassen, welche die für Gesunde wahrscheinlichsten sind, und diese normalen Befunde von den übrigen durch die einfach genommene durchschnittliche Abweichung abgrenzen. Zur besseren Verständigung erscheint es mir ferner zweckmäßig, wenn die Bedeutung des großen Herzens und die des sehr großen Herzens jeweils für sich gesondert erörtert wird. Es ist hierbei zunächst eine Festlegung des Begriffes des großen und sehr großen Herzens erforderlich Nach den Untersuchungen meines Mitarbeiters *Fugmann* liegt der normale Spielraum der orthodiagraphischen Herzgröße (des orthodiagraphischen Herztransversaldurchmessers) bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Körpergröße, Körpergewicht und Brustumfang innerhalb eines Bereiches von $\pm$ 0·6 *cm* um den zu erwartenden Durchschnittswert. Überschreitet der Transversaldurchmesser den zu erwartenden Wert nach oben um 0·6—1·8 *cm*, so bezeichnen wir bei einheitlicher Abgrenzung dieses Gebietes auf Grund der Variationskurve nach dem von mir angegebenen Verfahren ein Herz als groß, während ich es als sehr groß ansehe, wenn der Transversaldurchmesser den erwartungsgemäßen Durchschnittswert nach oben um 1·8—2·3 *cm* überschreitet. Bei Zugrundelegung dieser Einteilung wäre differentialdiagnostisch zur Beurteilung des großen bzw. des sehr großen Herzens bei Sportsleuten folgendes hervorzuheben.

---

[1] *Rautmann*, Die Wirkung maximaler Muskelarbeit auf die Herzgröße. Verhandlungen des I. internationalen Kongresses für Körpererziehung und Sport. Amsterdam, August 1928.

[2] *Rautmann*, Untersuchungen über die Norm, ihre Bedeutung und Bestimmung. G. Fischer, Jena 1921.

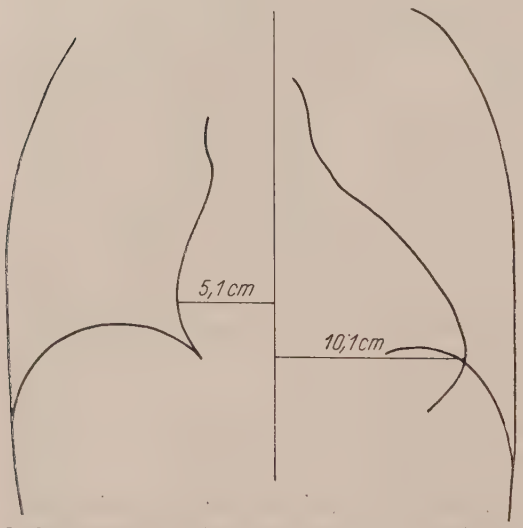
Zur Beurteilung des großen Herzens.

Weicht der Transversaldurchmesser bei korrelativer Beurteilung von dem zu erwartenden Mittelwert um nicht mehr als 0·6—1·8 *cm* nach oben ab, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß es sich noch um eine physiologische Variante handelt, noch ziemlich groß, jedoch wird diese in dem Maß geringer, je mehr sich der gefundene Wert der oberen Grenze dieses Spielraumes nähert. Derartige Herzgrößen findet man nach meiner Erfahrung als physiologische Varianten vor allem bei solchen Sportsleuten, die sich bereits in den Entwicklungsjahren in sehr großem Umfange sportlich betätigt haben. Zur Zeit der Pubertät erfährt das Herz nach den Untersuchungen von *Beneke* und *Brugsch* ja normalerweise aus inneren, wahrscheinlich innersekretorischen Antrieben die stärkste Größenzunahme und reagiert in dieser Zeit seines starken Wachstums offenbar auch auf exogene Wachstumstriebe besonders kräftig. Es ist ja auch auffallend, wie stark die Größen und Formreaktion des menschlichen Herzens ist, wenn in dieser Zeit ein Herzklappenfehler sich ausbildet und den Herzmuskel unter abnorme hämodynamische Bedingungen setzt wie etwa diejenigen bei einer Mitral- oder Aorteninsuffizienz, so daß die charakteristische Mitral- oder Aortenform des Herzens sich vor allem dann findet, wenn diese Klappenfehler in der Pubertät erworben sind. Solche durch sehr eifrige sportliche Tätigkeit in der Pubertätszeit vergrößerte Herzen zeigen nach meiner bisherigen Erfahrung bei mehrfacher Untersuchung ein sehr konstantes Verhalten und bilden sich auch bei längerem Aussetzen der sportlichen Tätigkeit kaum nennenswert in ihrer Größe zurück. Bei der Entstehung derartiger physiologischer Herzvergrößerungen müssen wir wohl auch an eine besondere erbliche Veranlagung denken, da sich öfters bei Geschwistern derselbe Befund erheben läßt (*Deutsch* und *Kauf*; auch eigene Beobachtung bei Bruder und Schwester). Hieraus würde sich vielleicht auch erklären, daß wir durchaus nicht häufig, geschweige denn in der Regel bei starker sportlicher Tätigkeit in der Pubertätszeit solche physiologische Herzvergrößerung finden. Es handelt sich in diesen Fällen wohl um eine tonogene Dilatation und Hypertrophie im Sinne von *Kirch*.

Zweitens finden wir große Herzen als physiologische Varianten aber auch bei solchen Sportsleuten, die in mehr oder weniger ausgesprochenem Maße auf Dauerleistung eingestellt sind, so bei sehr ausdauernden Skiläufern, Langstreckenläufern, Radfahrern, Ruderern u. a. Es muß aber entsprechend den obigen Ausführungen besonders hervorgehoben werden, daß große Herzen auch bei diesen Sportsleuten keineswegs der normale Befund sind, d. h. durchaus nicht in der Regel vorkommen, vielmehr nur in besonderen Fällen, die eine dementsprechend vorsichtige Beurteilung erfordern. Finden wir bei einem sehr leistungsfähigen Sportsmann neben einem großen Herzen eine ausgesprochene Bradykardie (eine Pulszahl im Stehen etwa unter 65 in der Minute), so vermag uns dies schon einen gewissen Hinweis darauf zu geben, daß in diesem Falle jedenfalls ein besonderes Verhalten des vegetativen Nervensystems im Sinne einer vorwiegend parasympathischen Einstellung vorliegt und daß es sich hier wohl um ein großes Vagusherz handelt. Diese Vermutung läßt sich noch weiterhin durch den Nachweis einer geringen Form-

beständigkeit des Herzens stützen, die wir durch röntgenologische Untersuchung der Größenänderung des Herzens bei tiefer Inspiration und Exspiration oder beim Valsalva leicht prüfen können. Finden wir gleichzeitig auch noch einen niedrigen systolischen Blutdruck (Blutdruck unter 105 *mm* Hg), so gewinnt diese Annahme noch mehr an Berechtigung. Wichtig erscheint mir in solchen Fällen auch die Beachtung der Herzform. Das parasympathisch eingestellte Herz zeigt des öfteren eine stärkere Ausladung in seinem Spitzenteil entsprechend dem von *Munk* beschriebenen schlaffen Spitzherz. Das nachstehende Orthodiagramm, das von einem vorzüglichen, sehr ausdauernden Skiläufer und Hochtouristen stammt, mag dies als Beispiel veranschaulichen.

Fig 76.



Großes Vagusherz bei einem sehr ausdauernden Skiläufer und Hochtouristen. Im wesentlichen jedenfalls nervös-tonogene Dilatation. Größe 176 *cm*, Gewicht 69 *kg*, Brustumfang 87 5 *cm*.

Bei sehr starken Vorwiegen der parasympathischen Einstellung lassen sich nach meiner Beobachtung[1] bei elektrokardiographischer Untersuchung zuweilen bei tiefer Einatmung auch atrio-ventrikulärer Schläge (escaped beats) beobachten. In einem solchen Falle dürfte indessen bereits ein pathophysiologischer Grenzfall vorliegen, der eine besonders vorsichtige Beurteilung erfordert. Daß man aber auch in einem derartigen Fall ärztlich richtiger handelt, wenn man zunächst weiter beobachtet und höchstens zu einer gewissen Einschränkung der sportlichen Tätigkeit rät, möchte ich nach meiner Erfahrung ausdrücklich hervorheben.

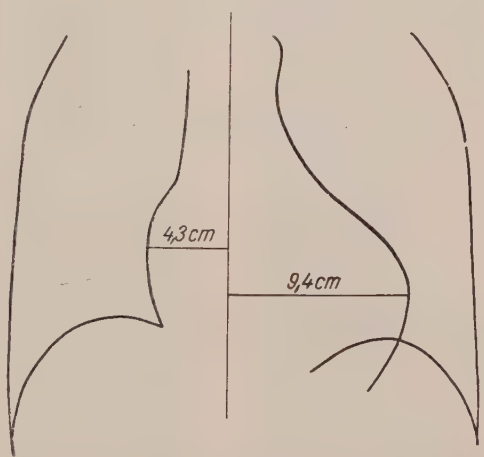
Handelt es sich nun bei diesen großen Vagusherzen lediglich um eine nervös-tonisch bedingte besonders diastolische Einstellung des Herzens oder liegt bei diesen auf Dauerleistung eingestellten Herzen gleichzeitig auch eine Querschnittzunahme ihrer Muskelfasern, also eine echte Querschnittshypertrophie vor?

In der neueren Literatur ist diese Frage bereits vielfach behandelt (*Moritz, Romberg, Dietlen, Bruns, Rautmann, Herxheimer, Schenk, Ewig, Ackermann* u. a.). Daß die Ansichten hierüber immer noch so weit auseinandergehen, ist wohl durch die einstweilen noch unüberwindlichen Schwierigkeiten zu erklären, die einer sicheren Erkennung der Hypertrophie intra vitam entgegenstehen. Hinsichtlich der großen Plastizität des Vagusherzens muß meines Erachtens theoretisch die Möglichkeit zugegeben werden, daß trotzdem gleichzeitig auch eine Hypertrophie vorhanden sein kann, und daß uns der Valsalva bzw. das Verhalten der Herzgröße und -form bei der Ein- und Ausatmung zunächst lediglich über seine Formbeständigkeit, d. h. seine

[1] Näheres darüber s. im Teil I dieser Arbeit, S. 252.

Straffheit oder Schlaffheit unterrichtet. Anderseits erscheint mir die Annahme einer Hypertrophie durch den Ausfall der Valsalva oder einer entsprechenden Probe auch nur dann gestützt, wenn wir bei einem großen oder sehr großen Herzen eine hohe Formbeständigkeit finden. Hinsichtlich der Herzform scheint mir für das gleichzeitige Bestehen einer Hypertrophie neben einer tonogenen Dilatation die gleichmäßig starke Rundung der Konturen der Herzsilhouette zu sprechen, wie sie das nachstehende Orthodiagramm zeigt, das von einem unserer besten badischen Langstreckenläufer stammt, der seit mehreren Jahren die badische Meisterschaft im Waldlauf hält. Bei dem geringen Körpergewicht und dem verhältnismäßig kleinen Brustumfang dieses Langstreckenläufers muß dieses Herz als groß bzw. vergrößert beurteilt werden. (Der des Transversaldurchmessers liegt um 0·9 *cm* über dem oberen Grenzwert des in diesem Falle normalen Spielraumes von 11·6—12·8 *cm*.)

Fig. 77.



Großes Herz bei einem vorzüglichen Langstreckenläufer. Herzkonturen gleichmäßig stark gerundet. Wahrscheinlich mäßige tonogene Dilatation mit Hypertrophie. Größe 170 *cm*, Gewicht 52 *kg*, Brustumfang 81 *cm*.

Es vermag uns somit auch die Beachtung der Herzform und der Formbeständigkeit des Herzens immer nur bis zu einem gewissen Grade einen Anhaltspunkt dafür zu geben, ob es sich lediglich um eine tonogene Dilatation handelt oder um eine tonogene Dilatation und Hypertrophie. Berücksichtigen wir weiterhin, daß uns auch das Elektrokardiogramm nur unter gewissen Umständen einen gewissen Anhaltspunkt für das Vorliegen einer Hypertrophie zu geben vermag, und daß wir auch andere sichere Erkennungsmale für die Hypertrophie nicht besitzen, so muß wohl zugegeben werden, daß wir sehr häufig nicht mit Sicherheit sagen können, inwiefern bei einer Herzvergrößerung eine Hypertrophie im Spiele ist oder nicht. Was insbesondere das große Vagusherz anbetrifft, so möchte ich die Annahme einer gleichzeitigen Hypertrophie neben einer nervös-tonogenen Dilatation bei diesen auf Dauerleistung eingestellten Herzen nicht für unbedingt erforderlich halten, u. zw. aus folgendem Grunde: zunächst erscheint es nicht ohne weiteres berechtigt anzunehmen, daß derartige große Vagusherzen mit tonogener Dilatation auch während der Arbeit ihren geringen Tonus zeigen. Hierauf haben auch bereits *Lampé* und seine Mitarbeiter hingewiesen, die bei ihren Untersuchungen an Ringkämpfern feststellten, daß nach dem Ringkampf die in der Ruhe straffen und die in der Ruhe schlaffen Herzen sich so sehr ähneln, daß sie nicht mehr voneinander zu unterscheiden sind. Es wäre meines Erachtens ferner daran zu denken, daß die großen Vagusherzen mit tonogener Dilatation insofern auch ohne gleichzeitige Querschnittszunahme ihrer Muskelfasern unter günstigeren

Bedingungen arbeiten können als ihre Fasern aus optimaler Dehnung heraus sich zusammenziehen, und insofern im stande sind, ein Maximum von Arbeit bei einem Minimum von O_2-Verbrauch zu leisten.

Zur Beurteilung des sehr großen Herzens.

Überschreitet der Transversaldurchmesser des Herzens bei korrelativer Beurteilung den zu erwartenden Durchschnittswert um mehr als 1·8—2·3 *cm*, so liegt eine physiologische Variante der Herzgröße jedenfalls auch bei Sportsleuten nur noch äußerst selten vor. Bei voll leistungsfähigen Sportsleuten habe ich bisher derartig hochgradige Herzvergrößerungen noch nicht beobachten können; es handelte sich in diesen Fällen stets um eine krankhafte Dilatation. Vielleicht hat es sich bei den Lappländern, die *Henschen* bei dem Falu-Skilauf untersucht hat, um derartige äußerst seltene noch physiologische Herzvergrößerungen gehandelt.

Anderweitige objektive Zeichen von seiten des Herzens bei Ermüdung und Überanstrengung.

Das Verhalten der Herztöne.

Im allgemeinen pflegt die Auscultation des Herzens bedeutsame Zeichen, die für die Erkennung einer Ermüdung bzw. Überanstrengung des Herzens zu verwerten sind, nicht zu liefern. Daß sehr leise Herztöne für eine Contractionsschwäche des Herzmuskels sprechen, mag hier nochmals hervorgehoben sein. Systolische Geräusche, die nach einer starken Anstrengung auftreten, können jedenfalls als wichtiges Zeichen der muskulären Schwäche verwertet werden. Derartige Geräusche sind wohl im wesentlichen auf eine Insuffizienz des muskulären Klappenringes der Mitralis zurückzuführen. Eine Akzentuation des zweiten Pulmonaltones im Sinne einer abnormen Verstärkung darf meines Erachtens nur mit größter Vorsicht im Sinne einer rückläufigen Lungenstauung verwertet werden, da die Stärke dieses Tones schon physiologischerweise außerordentlich variiert und die Verstärkung an sich sehr vieldeutig ist.

Das Verhalten des Erregungsablaufes im Elektrokardiogramm.

Über das Verhalten des Elektrokardiogrammes nach einer stärkeren muskulären Anstrengung liegen neben den älteren Untersuchungen von *Kraus-Nicolai, Strubell, Rotberger* und *Winterberg* neuere Untersuchungsergebnisse von *N. Messerle* vor. Es geht aus diesen Untersuchungen hervor, daß die Veränderung im Elektrokardiogramm je nach der Stärke der Anstrengung und der dadurch bedingten Herzbeanspruchung verschieden ist. Wie mir auch meine eigenen letzten Untersuchungen zusammen mit meinem Mitarbeiter *F. Duras* gezeigt haben, ist die T-Zacke als Ausdruck der Endschwankung nach muskulärer Anstrengung in der Regel mehr oder weniger deutlich vergrößert, u. zw. in allen drei Ableitungen. Das Verhalten des Ventrikelkomplexes wird verschieden angegeben. *Messerle* hat sowohl bei

seinen Untersuchungen an trainierten Sportleuten nach einer Lauf- oder Radfahrleistung und bei gänzlich Untrainierten nach Freiübungen bzw. Treppensteigen, wie auch bei seinen Untersuchungen anläßlich der olympischen Skiwettläufe in St. Moritz gefunden, daß nach einer sehr starken Anstrengung in Ableitung I die R-Zacke abnimmt, die S-Zacke aber zunimmt, während in der II. und III. Ableitung die R-Zacke mehr oder weniger stark vergrößert ist. *Messerle* faßt diese Veränderungen auf als bedingt durch das Auftreten eines relativen Übergewichtes des rechten Herzens über das linke, bzw. als Ausdruck eines gewissen Versagens der linken Herzkammer und deutet dementspechend diese Veränderung im Ventrikelkomplex als ein Dextrokardiogramm. Er konnte beobachten, daß bei Untrainierten ein derartiges Dextrokardiogramm früher auftritt als bei Trainierten, und daß bei trainierten Sportsleuten diese Erscheinung in der Regel nur dann zu beobachten ist, wenn die Anstrengung bis zur äußersten Grenze der Leistungsfähigkeit getrieben wird. Die nebenstehenden Elektrokardiogramme, die der Arbeit von *Messerle* entnommen sind, mögen dies des näheren veranschaulichen.

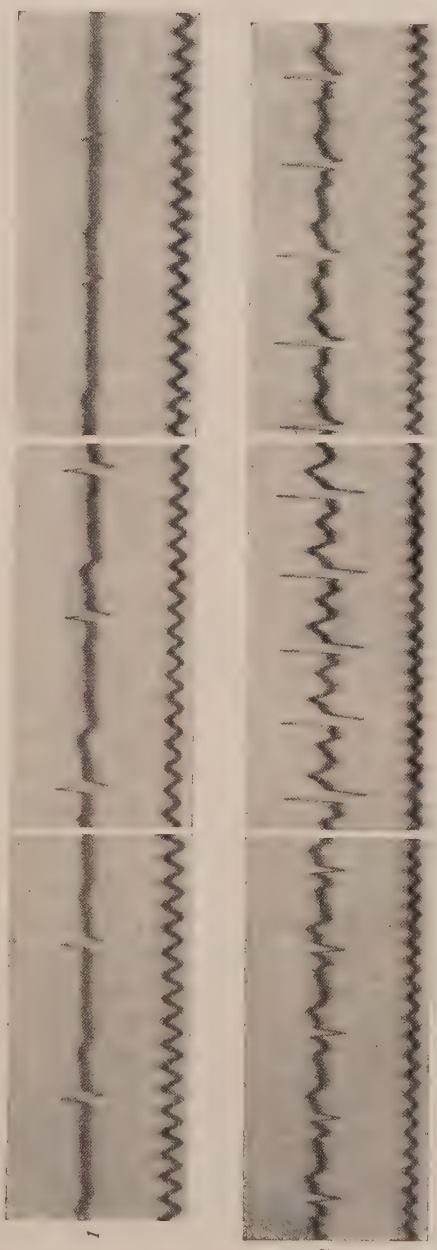


Fig. 78. Herr K., untrainiert. 1, II, III Ableitungen. *1* in Ruhe *2* nach starker Muskelanstrengung. Zeit in 1/10 Sekunden. Auftreten eines Dextokardiogramms nach körperlicher Anstrengung. Man beachte nach Arbeit (*2*) in Ableitung I Kleinerwerden der R- und Größerwerden der P-, S-, T-Zacken, in Ableitung II Größerwerden aller Elektrokardiogrammschwankungen, in Ableitung III starkes Hervortreten der R-Zacke und Größerwerden der P- und T-Zacken.

In meinen eigenen, in der letzten Zeit mit meinem Mitarbeiter *F. Duras* unternommenen Untersuchungen habe ich einen sehr ähnlichen elektrokardiographischen Befund erhalten.

Die Vorhofsschwankung (P-Zacke) ist nach den Untersuchungen von *Messerle* nach einer Anstrengung in der Regel ebenfalls vergrößert, am deutlichsten in der II. und III. Ableitung. Auch wir haben diese Veränderung in unseren jüngsten Untersuchungen feststellen können. Wir müssen diese Vergrößerung der Vorhofschwankung wohl mit *Weitz* und *Messerle* als Ausdruck

einer Verstärkung der Vorhofarbeit ansehen, während wir die Vergrößerung der T-Zacke mit *Messerle* u. a. auf eine Zunahme der Contractionsstärke der Herzkammer und eine gleichzeitig verminderte Herzfüllung zurückführen möchten.

Allgemein sind nach den Untersuchungen von *Messerle* die elektrokardiographischen Veränderungen nach einer Anstrengung um so länger vorhanden und werden erst nach um so längerer Zeit durch das normale Verhalten des Elektrokardiogrammes ersetzt, je größer die Anstrengung war und je länger dementsprechend die Erholung dauert. Nach den Untersuchungen von *Messerle* dürfen wir in dem Verhalten des Elektrokardiogrammes nach einer sportlichen Anstrengung vielleicht einen weiteren wertvollen objektiven Befund zur Beurteilung des Maßes der Herzanstrengung sehen. Es ist von *Messerle* auf Grund seiner elektrokardiographischen Untersuchungen in St. Moritz auch neuerdings insbesondere darauf hingewiesen, daß trotz mäßig erhöhter Pulsfrequenz das Elektrokardiogramm beispielsweise im Vorhofflimmern einen wichtigen Anhaltspunkt für eine Herzüberanstrengung liefern kann.

Lehrreiche Beobachtungen über die Herzstromkurve bei abnorm starker Einwirkung einer Pressung auf das Herz sind von *M. Bürger* mitgeteilt, der bei einzelnen auf den Valsalva abnorm stark reagierenden Herzen neben Ventrikelsystolenausfall ein vollkommenes Verschwinden der P-Zacke, das Auftreten atrioventrikulärer Schläge sowie gehäufte Extrasystolen festgestellt hat und weiterhin als Ausdruck einer ausgesprochen krankhaften Reaktion des Herzmuskels das Auftreten von Vorhofflimmern und vollkommener Dissoziation der Vorhof- und Ventrikeltätigkeit.

Das Verhalten der Schlagzahl und der Schlagfolge des Herzens.

Überschreitet nach einer sportlichen Anstrengung die Schlagzahl des Herzens die kritische Frequenz, die wir mit *Wenckebach* bei etwa 180 Schlägen in der Minute annehmen können, so dürfen wir darin wohl mit einigem Rechte bereits ein Zeichen für eine Überanstrengung des Herzens erblicken. Im übrigen erscheint für die Beurteilung des Maßes von Anstrengung, das dem Herzen durch eine sportliche Anstrengung zugemutet wird, jedoch die Erholungszeit, d. h. die Länge der Zeit, die das Herz benötigt, um zu seiner normalen Schlagzahl zurückzukehren, wichtiger als die absolute Höhe der Schlagzahl unmittelbar bzw. in der ersten Zeit nach der sportlichen Leistung. Daß hinsichtlich dieser Erholungszeit schon physiologischerweise große Variationen vorkommen und bei ihrer Einschätzung insbesondere auch die Arbeitsform (vor allem ob Schnelligkeits- bzw. Dauerleistung) sehr zu berücksichtigen ist, habe ich bereits im ersten Teil dieser Arbeit ausgeführt. Bei der großen Verschiedenheit der Erholungszeit schon unter physiologischen Bedingungen werden wir daher nur sehr erhebliche Abweichungen von dem durchschnittlichen Verhalten als Zeichen der Überanstrengung deuten können.

Eine in der Ruhe dauernd vorhandene Tachykardie, d. h. eine Pulszahl etwa über 90 Schläge in der Minute, findet sich bekanntermaßen bei jungen Sportsleuten als Zeichen der Kreislaufüberanstrengung verhältnismäßig häufig.

Ist die Pulszahl in der Ruhe normal, so vermag unter Umständen eine abnorme Pulszahlerhöhung nach einer gewissen dosierten Muskelanstrengung wie 10 Kniebeugen sowie eine verlängerte Erholungszeit nach einer derartigen dosierten Kreislaufbelastung einen wertvollen Hinweis für die durch Überanstrengung eingetretene Leistungsschwäche des Herzens zu geben. Nach unseren eigenen, jetzt bereits an Tausenden von Studenten durchgeführten Untersuchungen, deren Ergebnis mit älteren Beobachtungen durchaus übereinstimmt, möchte ich die Angabe, daß nach 10 mitteltiefen Kniebeugen (die etwa in einer Zeit von 10 Sekunden ausgeführt werden) die Pulszahl nach einer Minute wieder zum Ruhewert zurückgekehrt sein soll, als eine sehr zuverlässige Standardangabe werten, und möchte in einer Erholungszeit, die länger als eine Minute dauert, einen beachtenswerten Hinweis auf die verminderte Leistungsfähigkeit des Herzens sehen.

Wie von mir bereits an anderer Stelle[1] hervorgehoben ist, kann es nach meiner Erfahrung bei sportlicher Überanstrengung zuweilen auch zu einer Bradykardie kommen, die nach Erholung des Kreislaufes wieder verschwindet. Krankhafte Bradykardien sind unter anderen auch bereits von *L. Hess* im Gebirgskrieg beobachtet sowie von *E. Meyer* bei hochgradiger Erschöpfung.

Eine unregelmäßige Schlagfolge des Herzens nach einer Anstrengung, insbesondere das Auftreten von Extrasystolie, kann meines Erachtens in der Regel als ziemlich sicheres Zeichen der Überanstrengung aufgefaßt werden. Sehr lehrreich scheint mir eine ältere Mitteilung von *Wenckebach* zu sein, der bei einem Herrn nach einer für diesen außerordentlich starken Anstrengung eine Extrasystolie beobachtet hat, die auch in der Folgezeit jahrelang bestehen blieb. Wir dürfen daraus wohl schließen, daß unter Umständen schon durch eine Überanstrengung eine dauernde Veränderung im Bereich des specifischen Muskelsystems des Herzens hervorgerufen werden kann.

b) Die objektiven Zeichen der Ermüdung und Überanstrengung im Bereich der Kreislaufperipherie.

Das Verhalten der Arterien.

Daß wir in dem Verhalten des arteriellen Blutdruckes nach einer sportlichen Anstrengung einen wertvollen objektiven Anhaltspunkt für das Maß von Anstrengung der Kreislauforgane haben, dürfen wir nach den darüber vorliegenden Untersuchungen wohl annehmen. Hinsichtlich des Verhaltens des arteriellen Blutdruckes während des Erholungsvorganges nach einer muskulären Arbeitsleistung bei verschiedener Konstitution möchte ich auf das im ersten Teil dieser Arbeit (S. 272—277) Gesagte verweisen.

Im allgemeinen können wir in der Stärke und Zeitdauer der Blutdrucksenkung nach einer anstrengenden sportlichen Leistung

[1] *Rautmann*, Die sportärztliche Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens. In der Vortragssammlung: Aus dem Arbeitsgebiet des Sportarztes. Gustav Fischer, Jena 1926.

ein gewisses Maß für den Grad der Ermüdung bzw. Anstrengung des Kreislaufes erblicken. Wie auch bereits im ersten Teil dieser Arbeit von mir erwähnt ist, fanden *Ernst* und *Wissemann* nach einem 3000-Meter-Lauf die tiefste Blutdrucksenkung (75—76 *mm* Hg) bemerkenswerterweise bei einem Offizier, der eine Mitralinsuffizienz hatte und nach Langstreckenläufen regelmäßig eine Leberschwellung bekam sowie bei einem Unteroffizier, der den Anstrengungen des sportlichen Ausbildungsganges auch sonst in keiner Weise gewachsen war. Wie groß schon physiologischerweise die Variationsbreite der Blutdrucksenkung nach einem Lauf in zeitlicher Hinsicht sein kann, geht aus den Untersuchungen von *Ernst* und *Wissemann* deutlich hervor, die auch den außerordentlich großen Einfluß des Übungszustandes nachweisen konnten, und gefunden haben, daß beispielsweise nach einem dreimonatlichen Training bei den Teilnehmern nach einem 3000-Meter-Lauf die Blutdrucksenkung durchschnittlich schon nach $2^1/_2$ Stunden wieder ausgeglichen war, während sie zu Beginn der sportlichen Ausbildung durchschnittlich etwa $5^1/_2$ Stunden bestand. Nach meiner Erfahrung kann nach einem 5000-Meter-Lauf bei Kreislaufgesunden unter Umständen noch nach 24 Stunden eine gewisse Blutdrucksenkung nachweisbar sein, ohne daß eine Überanstrengung vorliegt. Wir werden daher auch bei der Auswertung der Stärke und der Zeitdauer der Blutdrucksenkung nach einer maximalen Muskelanstrengung sehr vorsichtig sein müssen, und dürfen nur große Abweichungen von der Norm als ein einigermaßen sicheres Zeichen für eine Überanstrengung ansehen.

Von *Hasebroek* ist angegeben, daß sich bei Sportsleuten nach körperlicher Überanstrengung zuweilen eine chronische Blutdrucksteigerung als Dauerzustand entwickelt. Nach *Hasebroek* fühlen sich solche Sportsleute im übrigen gesund, nur ermüden sie sehr leicht bei jeder nennenswerten körperlichen Leistung unter Herzklopfen. Als kennzeichnend für diesen Zustand sieht er den hohen Blutdruck an, der meist mit einem verstärkten zweiten Aortenton einhergeht. *Hasebroek* führt diese chronische Blutdrucksteigerung nach muskulärer Überanstrengung auf eine durch die Anstrengung hervorgerufene Insuffizienz des selbständigen Skeletmuskelgefäßbetriebes in seinem Sinne zurück. Ich selbst habe derartige Fälle von chronischer Blutdrucksteigerung nach körperlicher Überanstrengung bei Sportsleuten bisher noch nicht beobachten können.

Als ein Ermüdungszeichen von seiten der Arterien nach muskulärer Anstrengung müssen wir jedenfalls den doppelschlägigen Puls (Pulsus dicrotus) auffassen, der nach anstrengenden Leistungen beobachtet ist (*Henschen* u. a.).

Als Ausdruck der Herzschwäche ist bisher der dynamisch bedingte Pulsus paradoxus noch sehr wenig beachtet. *Wenckebach* hat 1914 darauf aufmerksam gemacht, daß sich diese Pulsform, die sich vor dem extrathorakal und mechanisch bedingten Pulsus paradoxus nach ihm sphygmographisch dadurch auszeichnet, daß die Pulswelle während der Inspiration am kleinsten, während der Exspiration am größten und in der Atempause von mittlerer Größe ist, auch bei Atonie bzw. Dilatation des Herzens findet, wenn die schlaffen Wandungen des linken Ventrikels dem ausdehnenden Einfluß der Einatmung nicht gut widerstehen.

Nach *Wenckebach* sind das solche Fälle, in denen man bei der Röntgendurchleuchtung auch eine deutliche Vergrößerung des Herzschattens während der Inspiration wahrnehmen kann.

Das Verhalten der Venen.

H. Straub hat auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen besonders hervorgehoben, daß sich die gesunkene Herzkraft in klassischer Form in einer Dilatation und in einem Anstieg des diastolischen Druckes äußert, der der Größe der Dilatation parallel geht. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint das Verhalten des venösen Druckes für die Erkennung einer Kreislaufüberanstrengung von besonders großer Bedeutung, wie auch bereits 1912 von *E. Schott* hervorgehoben ist. *N. Hochrein* hat neuerdings mitgeteilt, daß er bei einem Venendruck von über 10 *cm* Wasser fast stets objektiv Störungen der Kreislaufleistung nachweisen konnte. Er hat bei seinen Untersuchungen den Venendruck nach der Methode von *Moritz-Tabora* bestimmt.

Wie bereits *Hochrein* ausgeführt hat, werden wir allerdings mit *Romberg* u. *Krötz* in dem Venendruck keineswegs einen absoluten Maßstab für die Leistungsfähigkeit des rechten Herzens sehen dürfen, und werden, wie dies auch *Hochrein* getan hat, mit *Moritz* annehmen müssen, daß der Venendruck von kardialen und extrakardialen Faktoren abhängig ist, die teils unmittelbar, teils mittelbar das Verhalten der Venen beeinflussen.

Besonders wichtig ist bekanntermaßen für die Erkennung einer Kreislaufüberanstrengung das Verhalten der Lebervenen. Eine Stauungsleber ist nach ernstlicher Kreislaufüberanstrengung durch maximale sportliche Leistung bereits mehrfach beobachtet (*Zuntz* und *Schumburg*, *Ernst* und *Wissemann* u. a.).

Das Verhalten der Capillaren.

Bei der größeren Beachtung, die der periphere Kreislauf neuerdings gefunden hat, erscheint jetzt das Verhalten der Capillaren von sehr erheblicher Bedeutung. Sehr wichtig scheint mir nach meiner Erfahrung für die Erkennung einer akuten oder chronischen Kreislaufüberanstrengung das Verhalten der Hautcapillaren zu sein. Die Blässe des Gesichtes durch Contractur der oberflächlichen Capillaren im Anschluß an eine maximale sportliche Leistung ist eine bekannte Erscheinung. Wir dürfen darin allerdings zunächst nur eine normale Reaktion auf die maximale Anstrengung sehen. Indessen liegen die Verhältnisse sicherlich anders, wenn diese Blässe, die physiologischerweise nur in unmittelbarem Anschluß an eine maximale Muskelleistung aufzutreten pflegt, abnorm lange bestehen bleibt und dann gleichzeitig mit einer gewissen leichten Cyanose sowie mit dem Auftreten von dunkelbläulichen bogenförmigen Streifen in der Gegend der unteren Augenlider einhergeht. Ich möchte nach meiner Erfahrung den „halonierten Augen“ für die rechtzeitige Erkennung einer Kreislaufüberanstrengung durch Turnen und Sport eine sehr erhebliche praktische Bedeutung zumessen. Natürlich wird stets zu berücksichtigen sein, daß diese dunkelbläulichen bogenförmigen Streifen in der Gegend der unteren Augenlider sehr vieldeutig sind und sich bei den

verschiedenartigsten Zuständen finden, wie bei Vasomotorennachlaß, nach durchwachter Nacht, bei nervöser Abspannung und Ermüdung sowie aus anderen Ursachen. Wir können diese Veränderung vielleicht darauf zurückführen, daß die oberflächlichen Capillaren in abnormer Weise geschlossen sind, während gleichzeitig durch die durchsichtigere Haut die tiefer gelegenen schlaff erweiterten Venen hindurchschimmern. Es dürften insofern hier ähnliche Verhältnisse vorliegen wie bei der Einwirkung eines starken Kältereizes auf die Haut, der ja am ganzen Körper eine deutliche bläuliche Marmorierung hervorrufen kann.

Daß bei hochgradiger Muskelermüdung die Capillaren und gleichzeitig wohl auch die übrigen Blutgefäße gelegentlich einen Kältereiz mit einer hochgradigen spastischen Zusammenziehung beantworten, konnte ich vor längerer Zeit auf unserem Universitätsportsplatz bei einem Hockeyspieler zufällig beobachten. Dieser Hockeyspieler, ein Student, hatte mehrere Stunden lang in großer Hitze sehr eifrig Hockey gespielt und sich, da er stark erhitzt war, nach dem Spiel in sehr unvorsichtiger Weise der kalten Wasserdusche ausgesetzt. Hierbei war in den Händen plötzlich eine kreideweiße Verfärbung der Finger aufgetreten, offenbar infolge einer abnorm starken Reaktion vor allem der ermüdeten Capillaren auf den Kältereiz.

Daß bei Überanstrengung der Muskelcapillaren durch übermäßige Muskelanstrengung diese auch abnorm durchlässig werden können, zeigt die ödematöse Schwellung im Bereich eines überanstrengten Muskels. Von welcher Bedeutung eine solche Überanstrengung der Muskelcapillaren auch für das Herz als den centralen Motor sein kann, dürfte daraus hervorgehen, daß, wie schon an anderer Stelle hervorgehoben, nach den Untersuchungen von *Meyerhof* die chemisch und chemisch-physikalisch infolge Überanstrengung geschädigte Muskulatur wahrscheinlich ein viel größeres Blutbedürfnis hat und demnach bei gleicher Leistung auch viel größere Ansprüche an den centralen Motor stellen muß als eine normale Muskulatur.

c) Anderweitige objektive Zeichen bei Ermüdung und Überanstrengung der Kreislauforgane durch Muskelarbeit.

Das Verhalten der Atmungsorgane.

Wegen der Einfachheit ihrer Feststellung erscheint praktisch die Zahl der Atemzüge zur Erkennung einer Kreislaufüberanstrengung von großer Bedeutung. Nach den Beobachtungen bei unserer Freiburger Studentenuntersuchung liegt nach den Untersuchungen meines Mitarbeiters *K. Franke* bei kreislaufgesunden, körperlich gut entwickelten jungen Männern im Alter von 20 bis 22 Jahren die Zahl der Atemzüge im Stehen normalerweise zwischen 15 bis 21 Zügen in der Minute. Wird diese Zahl nach obenhin erheblich überschritten, so möchte ich darin ein wichtiges Zeichen der mangelhaften Kreislaufleistung sehen, sofern krankhafte Veränderungen an den Lungen selbst oder andere besondere Bedingungen, aus denen sich die beschleunigte Atmung ohne weiteres erklären läßt, nicht vorliegen. Sehr beachtenswert ist bekanntlich eine abnorm starke Zunahme der Zahl der Atemzüge nach mäßiger muskulärer Tätigkeit wie etwa 10 Kniebeugen.

Es scheint ferner auch die Untersuchung des maximalen Atemvolums in der Ruhe, d. h. die Bestimmung der Vitalkapazität mit Hilfe des Spirometers für die Erkennung einer Kreislaufüberanstrengung von Wert zu sein. Finden wir bei einem Sportsmann im Verlaufe des Trainings oder einige Zeit nach einer sportlichen Anstrengung eine gegenüber früheren Untersuchungsbefunden erhebliche, d. h. außerhalb der Fehlerbreite des Untersuchungsverfahrens liegende Verminderung der Vitalkapazität, so läßt sich diese Erscheinung im Rahmen des übrigen Befundes verwerten. Auf die Bedeutung der Verminderung des maximalen Atemvolums für die Erkennung des beginnenden Übertrainings ist neuerdings auch von *Worringen* hingewiesen. Bei Herzschädigung lassen sich nach *Schott* bei graphischer Registrierung der Atmung nach einer stärkeren Muskelarbeit auch periodische Größenschwankungen der Atemzüge nachweisen im Sinne eines Flacherwerdens und Wiederanschwellens der einzelnen Atemzüge, wobei es zur Gruppenbildung von etwa 5—14 Atemzügen kommen kann und sogar mehr oder weniger lange Pausen nach Art des *Cheyne-Stokes*schen Atmens eingeschaltet sein können. Wie *Schott* hervorgehoben hat, zeigt der leistungsfähige Sportsmann auch nach größeren Anstrengungen das periodische Atmen nicht, während es bei jungen Leuten zu Beginn des Trainings verhältnismäßig häufig vorkommt.

Das Verhalten des O_2-Verbrauches in der Erholungszeit nach muskulärer Arbeit.

Nach den Untersuchungen von *Hill* und seinen Mitarbeitern ist bekanntermaßen der O_2-Verbrauch im unmittelbaren Anschluß an eine muskuläre Arbeit zunächst noch erhöht. Dieses erhöhte Sauerstoffbedürfnis unmittelbar nach der Arbeit ist von *Hill* als Sauerstoffschuld (debt) bezeichnet. Da nach den Untersuchungen von *Eppinger, Kisch* und *Schwarz* bei Herzkranken die Sauerstoffschuld nach einer Muskelarbeit bedeutend höher ist als bei Kreislaufgesunden, so liegt die Annahme nahe, daß sich auch bei Überanstrengung der Kreislauforgane durch sportliche Muskelarbeit ein derartig erhöhtes Sauerstoffbedürfnis nach der Leistung nachweisen läßt.

Das Verhalten der chemischen Zusammensetzung des Blutes.

Nach den neuesten Untersuchungen von *Jervell, Eppinger* und seinen Mitarbeitern sowie *Hochrein* erscheint für die Erkennung einer beginnenden Kreislaufinsuffizienz das Verhalten des Blutes in dem Sinne von Wichtigkeit, daß bei erheblicherer Kreislaufinsuffizienz der Milchsäurespiegel im Blute erhöht ist.

Für die Beurteilung des Milchsäuregehaltes im Blut von Kreislaufgesunden sind die ausgedehnten Untersuchungen von *O. Jervell* von Wichtigkeit. *Jervell* hat gefunden, daß der Milchsäuregehalt des Blutes im Ruhezustand zwischen 20—30 *mg/%* liegt. Für weitere Untersuchungen ist auch die Angabe von *Jervell* von Bedeutung, daß der Milchsäuregehalt des Blutes bei Gesunden in völligem Ruhezustand (Bettruhe) und beim Aufsein nicht verschieden ist.

Hinsichtlich des Verhaltens des Milchsäurespiegels im Blut nach körperlicher Anstrengung bei Kreislaufgesunden möchte ich insbesondere auf die Untersuchungen von *Schenk-Marburg* hinweisen.

Das Verhalten der Wasserausscheidung.

Daß die Wasserausscheidung durch die Nieren in enger Abhängigkeit von der Funktionstüchtigkeit der Kreislauforgane steht, ist seit langem bekannt. Von *Böttner* ist indessen neuerdings die Prüfung des Wasserausscheidungsvermögens auch zur Erkennung einer beginnenden Herzmuskelschwäche ausgearbeitet. Er hat angegeben, daß das Wasserausscheidungsvermögen bei guter Herzmuskelfunktion in Ruhe und nach Bewegung annähernd gleich ist, während bei gestörter Herzmuskelfunktion nach körperlicher Bewegung die Wasserausscheidung mehr oder weniger erheblich verringert ist. Hinsichtlich der Vorsichtsmaßregeln, die bei dieser Prüfung zu beobachten sind, möchte ich auf die näheren Angaben von *Böttner* verweisen.

Nach meiner eigenen klinischen Erfahrung an Kranken mit leichter Herzmuskelschwäche scheint mir der Vorschlag von *Böttner* besonders auch deshalb sehr beachtenswert zu sein, weil wir in diesem Verfahren ein weiteres, verhältnismäßig einfaches Hilfsmittel zur Erkennung einer beginnenden Herzmuskelschwäche bzw. einer Überanstrengung der Kreislauforgane zur Verfügung haben.

II. Die Behandlung der Ermüdung und Überanstrengung der Kreislauforgane.

Sehen wir die Ursache der verminderten Leistungsfähigkeit im Gebiete der Organe des Kreislaufs nach muskulärer Arbeit, die sich in den geschilderten Zeichen der Ermüdung und Überanstrengung äußert, letzten Endes in einer chemischen bzw. chemisch-physikalischen Zustandsänderung der Kreislauforgane, so würde es sich für uns therapeutisch darum handeln, diese chemische bzw. chemisch-physikalische Zustandsänderung zu beseitigen. Auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse müssen wir als Ursache einer derartigen Zustandsänderung wohl zweierlei Bedingungskomplexe in den Vordergrund unserer Überlegung stellen: einmal die mechanische Überlastung insbesondere des Herzens durch eine anstrengende Muskelarbeit und zweitens die Säureschädigung der Kreislauforgane infolge einer übermäßigen muskulären Leistung.

Was die mechanische Überlastung des Herzens anbetrifft, so werden wir hierbei daran zu denken haben, daß eine Überdehnung des Herzmuskels sowohl durch einen abnorm erhöhten Füllungsdruck wie durch einen abnorm stark erhöhten Widerstandsdruck, der zu überwinden ist, entstehen kann. Eine derartige mehr oder weniger rein mechanische Überanstrengung des Herzmuskels werden wir indessen im allgemeinen nur bei solchen Muskelleistungen erwarten können, die mit einer abnorm starken Pressung einhergehen. Daß durch eine außerordentlich starke Pressung bei abnorm starker Spannungsleistung ein Herzmuskel aufs schwerste überanstrengt

und derartig tiefgehend geschädigt werden kann, daß ein schweres Kreislaufsiechtum die Folge ist, scheint mir unter den in der Literatur bisher niedergelegten Beobachtungen besonders deutlich aus einem Fall hervorzugehen, den *O. Fraentzel* beschrieben hat. Da dieser Fall in mehrfacher Hinsicht sehr lehrreich sein dürfte, mag diese Beobachtung des näheren hier wiedergegeben sein.

Es hat sich in dem von *Fraentzel* ausführlich beschriebenen Falle von akuter Überanstrengung des Herzens um einen 37jährigen Arbeiter gehandelt, der nach der Vorgeschichte eine ernstliche Herzerkrankung nicht durchgemacht hatte. Er hatte in voller Gesundheit die Feldzüge von 1864, 1866 und 1870/71 mitgemacht, war zuerst Schiffer gewesen und später Steinträger geworden. Als Steinträger hatte er tagsüber Ziegelsteine aus Spreekähnen in einer Mulde ans Ufer zur tragen und dort auf Wagen zu laden. Bei dieser Tätigkeit hat er sich durch eine besonders große, nie ermüdende Körperkraft vor seinen Mitarbeitern ausgezeichnet und trug in der Regel 42 Ziegelsteine in seiner Mulde, während die übrigen Arbeiter durchschnittlich nur 36 Steine tragen konnten.

Eines Tages hatte er, um seine Kraft zu zeigen, noch 6 Ziegelsteine mehr auf seine Mulde geladen, so daß er hierbei beabsichtigte, insgesamt etwa 345 Pfund fortzutragen. Als er versuchte, diese Last vom Boden zu heben und auf seine Schulter zu bringen, empfand er einen so starken Schmerz in der linken Brustseite, der in den linken Arm ausstrahlte, daß er Mulde und Steine fallen lassen mußte und außerstande war, weiter zu arbeiten. Wie *Fraentzel* weiter schreibt, machte gleichzeitig eingetretene Kurzatmigkeit und ein Gefühl von Unruhe in der Brust es ihm kaum möglich, nach Hause zu gelangen. Hier fand er Tag und Nacht keine Ruhe. Nachdem er auch noch wassersüchtig angeschwollen war, ließ er sich in ein Lazarett aufnehmen. Nach mehrwöchiger Lazarettbehandlung nahm er seine Tätigkeit wieder auf, bemerkte jedoch, daß seine Leistungsfähigkeit stark nachgelassen hatte. Als er dann einmal von neuem versuchte, mehr als die gewohnten 42 Steine aufzuheben, trat wiederum ein außerordentlich starker Schmerz in der Herzgegend und im linken Arm auf, und es war dieses Mal der Schmerz so heftig, daß er völlig zusammenbrach und sich erst nach einer Stunde so weit erholt hatte, daß er von zwei Freunden in seine nahegelegene Wohnung gebracht werden konnte. Er litt hier an einer schweren Atemnot, zu der noch wassersüchtige Anschwellungen des Gesichts und der Gliedmaßen traten, und am folgenden Tage auch noch Husten und ein Gefühl von Kochen auf der Brust, das nach dem Ergebnis der darauf vorgenommenen ärztlichen Untersuchung als Lungenödem zu deuten war.

Sehr lehrreich scheint mir aus der weiteren Darstellung dieses Krankheitsfalles bei *Fraentzel* noch zu sein, daß sich späterhin bei diesem Kranken bei einer erneuten Aufnahme in die Charité eine beginnende Gangrän der Zehen eingestellt hat, die offenbar auf eine schwere sekundäre Kreislaufstörung in der äußersten Körperperipherie zu beziehen war.

Bei dieser hier ausführlich wiedergegebenen Beobachtung von *Fraentzel* hat es sich jedenfalls um einen derartigen Fall von schwerster mechanischer Überlastung und Überdehnung des Herzmuskels infolge stärkster Pressung bei einer abnormen Kraftleistung gehandelt. Ob der Herzmuskel in diesem Falle noch ganz gesund war, erscheint mir nach den Angaben von *Fraentzel* insofern fraglich, als gleichzeitig neben dauernder schwerer Arbeitsleistung seit Jahren Branntweinabusus vorlag.

Die Frage, ob wir berechtigt sind, die einer Überanstrengung der Kreislauforgane durch Muskelarbeit zu grunde liegende chemische und chemisch-physikalische Zustandsänderung im wesentlichen als eine Säureschädigung aufzufassen, erscheint nach den bisher darüber vorliegenden Untersuchungen noch keineswegs völlig geklärt. Daß nach maximalen Muskelleistungen unter Umständen eine sehr bedeutende Säuerung des Blutes eintreten kann, geht aus den Angaben von *Barr* und *Ewig* hervor. Es muß indessen, insbesondere auch nach

den neuesten Untersuchungen von *Buytendijk* anläßlich der Winterolympiade in St. Moritz, wohl sehr beachtet werden, daß bei gut trainierten Sportsleuten nach einer starken Dauerleistung wie einem 50-Kilometer-Skilauf von einer Säuerung des Blutes in der Regel nichts zu bemerken ist. *Buytendijk* hat daher auf Grund seiner Untersuchungen auch darauf hingewiesen, daß während einer Dauerleistung bei gut trainierten Sportsleuten das Zusammenwirken der Organe in so vollkommenem Maße reguliert ist, daß die Blutreaktion innerhalb enger Grenzen konstant erhalten werden kann. In Übereinstimmung mit *Buytendijk* hat vor ihm auch bereits *Schenk* festgestellt, daß sich nach einem 10.000-Meter-Lauf ein wesentlicher Anstieg des Milchsäurewertes nicht erkennen läßt. Nach maximalen kurzen Schnelligkeitsleistungen wie einem 400-Meter-Lauf scheinen nach den Untersuchungen von *Schenk* die Verhältnisse jedoch anders zu liegen, da hier einige Minuten nach der Leistung eine sehr erhebliche Milchsäureanhäufung im Blut nachweisbar sein kann. So fand *Schenk* z. B. unmittelbar nach einem 400-Meter-Lauf im Blut einen Milchsäuregehalt von 78·6 *mg/%*, der nach 3 Minuten auf 132 *mg/%* anstieg, nach 5 Minuten 115·4 *mg/%* betrug, nach 9 Minuten 143 *mg/%*. Nach 8—9 Minuten erfolgte nach seinen Untersuchungen der Abfall in ziemlich steiler Kurve, so daß ungefähr nach 30—40 Minuten der Milchsäuregehalt des Blutes wieder normal war.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen werden wir demnach auch bei der Frage, ob eine Säureschädigung der Kreislauforgane durch Muskelarbeit möglich ist, die Arbeitsform sehr zu berücksichtigen haben.

Nach den tierexperimentellen Untersuchungen von *Bruns, Richter* und *Rosencrantz* beruht die am Herzpräparat setzbare Schädigung durch Milchsäure nicht auf einer Lactat-, sondern reinen Säurewirkung. Es ist hiernach ferner die Reaktion des Herzmuskels auf eine Zunahme der Wasserstoffzahl abhängig von der Anwesenheit der Phosphationen in der Durchspülungsflüssigkeit und von der Funktionstüchtigkeit des Ventrikels zu Beginn des Versuches. Die Phosphationen vermögen nach den Untersuchungen von *Bruns* und seinen Mitarbeitern eine Abnahme der Contractionsenergie bei geringer p_H-Abnahme hintan zu halten. Lehrreich erscheint auch die Angabe von *Bruns*, daß eine starke mechanische Überanstrengung des Herzens eine recht erhebliche Säurezunahme zur Folge hat. *Bruns* hält es für durchaus möglich, daß auch eine geringe p_H-Abnahme, d. h. Säuerung im Blutserum bei körperlicher Überanstrengung zu einer Herzschädigung zu führen vermag.

Welche therapeutischen Gesichtspunkte ergeben sich nun aus unseren bisherigen Kenntnissen über die Entstehung der Überanstrengung der Kreislauforgane durch Muskelarbeit?

Bei völligem Versagen des Kreislaufes treten der Natur der Sache nach alle diejenigen Maßnahmen in ihr Recht, die uns zur Wiederbelebung zur Verfügung stehen, wie insbesondere das energische Beklopfen der Herzgegend, die künstliche Atmung, die Injektion von Medikamenten wie Coffein, Campher, Hexeton, Kardiazol, Strophantin, Adrenalin und ähnlichen. Über die Wirkung der Herzpharmaka bei primär leistungsschwachen und überanstrengten,

bzw. säuregeschädigten Herzen haben neuere Untersuchungen von *Bruns* und seinen Mitarbeitern experimentell Aufschluß zu gewinnen versucht; es läßt sich hiernach experimentell bei einem primär leistungsschwachen oder künstlich überanstrengten Herzen wohl durch Coffein und Suprarenin eine Leistungssteigerung erzielen, nicht dagegen durch Hexeton und Strophantin, während anderseits säuregeschädigte Herzen wohl durch Strophantin und Suprarenin günstig beeinflußt wurden, nicht dagegen durch Coffein und Hexeton. *Bruns* hat auf Grund seiner experimentellen Ergebnisse vorgeschlagen, in lebensbedrohlichen Fällen wegen der individuell stark schwankenden Wirkung des Suprarenins die Suprarenininjektion stets mit Coffein zu vereinigen. Da sich diese Untersuchungen jedoch zunächst nur auf den Herzmuskel selbst beziehen, so bedürfen sie sicherlich noch der experimentellen Weiterverfolgung, ehe sich daraus für die praktische Therapie bindende Schlüsse ziehen lassen. Bei akuter Überanstrengung haben wir ja in der Regel nicht nur eine akute Herzmuskelschwäche zu bekämpfen, sondern einen akuten allgemeinen Vasomotorenkollaps. Hierzu erscheint wohl wie bisher das Coffein als das geeignetste Medikament, dem nach den Untersuchungen von *Bruns* zweckmäßigerweise Strophantin oder Suprarenin hinzu zu fügen wäre, sofern die Annahme einer Säureschädigung des Herzens berechtigt erscheint. Bei intrakardialer Injektion würde zu berücksichtigen sein, daß nach den Untersuchungen von *Aschoff* das rechte Herz im allgemeinen länger erregbar bleibt als das linke und daher gegebenenfalls die Injektion in das rechte Herz zweckmäßiger ist als in das linke. Glücklicherweise sind jedoch derartige schwere Unglücksfälle durch sportliche Überanstrengung bekanntermaßen sehr selten, so daß diese Maßnahmen praktisch doch nur höchst selten in Betracht kommen.

Bei leichterer Überanstrengung werden wir stets den richtigen Mittelweg zwischen Schonung und Übung zu suchen haben. Allgemeine Regeln lassen sich meines Erachtens in dieser Hinsicht kaum aufstellen, und wir müssen unsere Maßnahmen der Eigenart eines jeden Falles anpassen. Ein Aussetzen der beruflichen Tätigkeit ist meiner Erfahrung nach auch bei stärkerer Herzdilatation durch sportliche Überanstrengung meist nicht erforderlich. Eine Übung der Kreislaufperipherie durch Bäder, insbesondere Kohlensäurebäder und Massage müssen wir auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse über die große Bedeutung des peripheren Kreislaufes wohl als besonders wichtig ansehen. Bei Übererregbarkeit des Herzens (dem Herzerythismus der alten Klinik) wie wir sie, abgesehen von Überanstrengungen, auch bei primär leistungsschwachen Herzen antreffen, kann meiner Erfahrung nach der über längere Zeit vorsichtig und systematisch geübte langsame Dauerlauf zuweilen sehr günstig einwirken und die Herztätigkeit zur Norm zurückführen.

Hinsichtlich der Diät ist jedenfalls eine kohlehydratreiche Kost zu bevorzugen. Die Darreichung von phosphorsauren Salzen wie Recresal und ähnlichen, erscheint auch nach den neueren Untersuchungen von *Eppinger* und seinen Mitarbeitern berechtigt, der in mehrwöchentlichen Stoffwechselversuchen nachweisen lassen konnte, daß Kranke mit inkompensierten Herzfehlern ganz beträchtliche Mengen Phosphorsäure verlieren. Auch haben Be-

stimmungen des Phosphorsäuregehaltes in der Herz- und peripheren Muskulatur bei Herzkranken, die *Laszlo* ausgeführt hat, eine beträchtliche Minderung des Phosphorsäuregehaltes ergeben. Im einzelnen möchte ich in Übereinstimmung mit *Lorand* unter den kohlehydratreichen Nahrungsmitteln den Honig als ein besonders zweckmäßiges Nahrungsmittel bei Kreislaufüberanstrengung ansehen, desgleichen süße Trauben wegen ihres hohen Zuckergehaltes und ihres Gehaltes an Kalk und Phosphor, ferner gezuckerte Milch, die bereits *Huchard* seinen Herzkranken gab.

III. Die prognostische Beurteilung der Kreislaufüberanstrengung durch muskuläre Arbeit.

Waren die Kreislauforgane vor der Überanstrengung gesund, so ist nach meiner Erfahrung der Verlauf im allgemeinen günstig. Man kann indessen häufig die Beobachtung machen, daß Herzen, die einmal oder öfters eine Überanstrengungsdilatation erlitten haben, noch für lange Zeit eine gewisse Neigung zu krankhafter Dilatation behalten, eine Erfahrung, auf die auch *Deutsch* und *Kauf* neuerdings hingewiesen haben. Derartige Herzen bleiben daher bei Fortsetzung der sportlichen Tätigkeit zweckmäßigerweise dauernd unter orthodiagraphischer Kontrolle. Daß nach ernsteren Infektionen oder Intoxikationen die Kreislauforgane durch Muskelarbeit besonders leicht überanstrengt werden, ist bekannt und entsprechend zu berücksichtigen. Wie sich diejenigen Herzen, die sich unter der Einwirkung eines durch viele Jahre fortgesetzten sportlichen Trainings vergrößert haben, ohne daß zunächst eine Leistungseinbuße festzustellen ist, in den späteren Lebensjahren verhalten, bedarf meines Erachtens noch sehr der Untersuchung.

Literatur[1]: *Ackermann,* Beobachtungen über die Veränderungen der Herzgröße, der Puls- und Atemfrequenz und des Blutdruckes nach maximaler Laufleistung. Zt. f. kl. Med. **1926,** CIII, S. 800. — *Aschoff,* Die anatomischen Grundlagen der Lehre von der Herzvergrößerung und der muskulären Herzschwäche. In: Muskelarbeit und Blutkreislauf. Verhandlungsbericht über die 4. Sportärztetagung in Berlin, herausgegeben von Mallwitz und Rautmann. Gustav Fischer, Jena **1928.** — *Barr,* Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **1922.** — *Barr, Himwich* and *Green,* Studies in the physiology of muscular exercise. J. of biol. Chem. **1923,** LV. — *Böttner,* Über eine neue einfache Herzfunktionsprüfung, besonders in den Anfangsstadien von Herzmuskelschwäche. Kl. Woch. **1928,** 1911. — *Bruns* u. *Rosencrantz,* Die Wirkung der Herzpharmaka auf leistungsschwache und überanstrengte Herzen. Zt. f. d. ges. exp. Med. **1926,** XLIX, S. 430. — *Bürger,* Die Herzstromkurve unter der Einwirkung intrapulmonaler Drucksteigerung. Zt. f. d. ges. exp. Med. LII, S. 321. — *Buytendyk,* Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Blut bei Skiläufern. Die sportärztlichen Ergebnisse der II. olympischen Winterspiele in St. Moritz. B. Haupt, Bern **1928.** — *Deutsch* u. *Kauf,* Herz und Sport. Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien **1924.** — *Duras,* Untersuchungen über den Herzneigungswinkel. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. **1922.** — *Eimer,* Ergebnisse orthodiagraphischer Herzuntersuchungen bei Gepäckmärschen. Zt. f. d. ges. exp. Med. LX, S. 521; Der Einfluß körperlicher Leistungen auf das Herz. D. med. Woch. **1928,** 54. Jahrg., S. 174. — *Eppinger,* Das Problem der Kreislaufschwäche. Verh. d. D. Ges. f. Kreislaufforschung. 1. Tagung 1928. Th. Steinkopf, Dresden und Leipzig **1928.** — *Eppinger, Kisch* u. *Schwarz,* Das Versagen des Kreislaufs. Julius Springer, Berlin **1927.** — *Ernst* u. *Wissemann,* Der Einfluß sportlicher

[1] Siehe auch das Literaturverzeichnis des ersten Teiles.

Leistungen auf den Blutdruck. Veröff. a d. Geb. d. Heeressanitätswesens. A. Hirschwald, Berlin **1925**. — *Ewig,* Zt. f. d. ges. exp. Med. **1926**, LI. — *Ewig* u. *Wiener,* Über die Wirkung maximaler körperlicher Anstrengungen. 5. Mitt. Zt. f. d. ges. exp. Med. **1928**, LXI, S. 562. — *Fraentzel,* Vorlesungen über die Krankheiten des Herzens. I. Die idiopathischen Herzvergrößerungen. A. Hirschwald, Berlin **1889**. — *Franke,* Über die Variabilität der Puls- und Atemzahl bei kreislaufgesunden, körperlich gut entwickelten jungen Männern. Zt. f. Konstitutionslehre **1927**, XIII, S. 575. — *Fugmann,* Zur Beurteilung der Größe des menschlichen Herzens. Untersuchungen zu dem von H. Rautmann angegebenen Korrelationsverfahren zur Bestimmung der orthodiagraphischen Herzgröße. Zt. f. Konstitutionslehre 1927, XIII, S. 557. — *Griessbach,* Recresal und Leistungsfähigkeit. Experimentelle Untersuchungen. Die medizinische Welt **1928**, Nr. 21—23. — *Hochrein,* Zur Diagnose der Kreislaufinsuffizienz. Verh. d. D. Ges. f. Kreislaufforschung. 1. Tagung 1928. Th. Steinkopf, Dresden u. Leipzig **1928**. — *Hug,* Die Herzgrößenverhältnisse und Zwerchfellfunktionen der olympischen Ski- und Hockeymannschaften im Röntgenbild. Die sportärztlichen Ergebnisse der II. olympischen Winterspiele in St. Moritz. P. Haupt, Bern **1928**; Sportärztliche Beobachtungen vom I. schweizerischen Marathonlauf 1927. Schweiz. med. Woch. **1927**, S. 453. — *Jervell,* Investigation of the concentration of lactic acid in blood and urine. Nationaltrykkeriet. Oslo **1928** (Literatur). — *Kaup, Gotthardt, Hoferer* u. *Plate,* Ärztlich-hygienische Wahrnehmungen bei turnerischen Wettkämpfen. M. med. Woch. **1927**, S. 2050. — *Kaup, Gotthardt, Hoferer* u. *Spatz,* Untersuchungen anläßlich der deutschen Skimeisterschaft 1927. M. med. Woch. **1927**, S. 1002. — *Kirch,* Über gesetzmäßige Verschiebungen der inneren Größenverhältnisse des normalen und pathologisch veränderten menschlichen Herzens. Zt. f. d. angew. Anat. u. Konstitutionslehre VII, H. 5/6. Julius Springer, Berlin **1921**; Der Einfluß der linksseitigen Herzhypertrophie auf das rechte Herz. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. Gustav Fischer, Jena **1924**; Zur Unterscheidung myogener und tonogener Dilatation der rechten Herzkammer. M. med. Woch. **1927**, S. 20; Untersuchungen über tonogene Herzdilatation. Verh. d. D. path. Ges. 21. Tagung. Gustav Fischer, Jena **1926**; Die Entstehungsweise der rechtsseitigen Herzdilatation. Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. XXXIII. Gustav Fischer, Jena **1923**; Anatomische Untersuchungen über Größe und Gestalt des normalen und pathologisch veränderten menschlichen Herzens. Sitzungsber. d. Physik. med. Ges. Würzburg Jahrg. **1920**; Über das Zustandekommen der physiologischen und pathologischen Herzerweiterungen und des sog. Sportherzens. Zt. f. Kreislaufforschung **1928**, 20. Jahrg., S. 132. — *Kraus* u. *Nicolai,* Das Elektrokardiogramm. Veit & Co., Leipzig **1910**. — *Kroetz,* D. A. f. kl. Med. **1922**, CXXXIX, S. 325. — *Lampé, Weltz, Heinrich* u. *Straubel,* Beobachtungen und Untersuchungen an Berufsringkämpfern. D. A. f. kl. Med. XLIX, S. 317. — *Lorand,* Die rationelle Ernährung des schwachen Herzens. M. med. Woch. **1916**, S. 668. — *Mackenzie* u. *Rothberger,* Lehrbuch der Herzkrankheiten. Julius Springer, Berlin **1923**. — *Messerle,* Elektrokardiographische Untersuchungen. In: Knoll, Die sportärztlichen Ergebnisse der olympischen Winterspiele in St. Moritz 1928. P. Haupt, Bern **1928**; Zt. f. d. ges. exp. Med. **1928**, LX, S. 490. — *Rathke,* Spätwirkungen erschöpfender Muskelarbeit auf den Sauerstoffverbrauch. Inaug.-Diss. Julius Springer, Berlin **1927**. — *Rautmann,* Wirkungen des sportlichen Laufes. Zt. f. kl. Med. **1924**, XCVIII, S. 58; Muskelarbeit und Herzgröße. Kl. Woch. **1927**; Zur Frage der Herzgröße bei Sportsleuten. Kl. Woch. **1927**; Die Überanstrengung der Kreislauforgane beim Turnen und Sport. Ihre Erkennung, Behandlung und prognostische Beurteilung. In: Muskelarbeit und Blutkreislauf. Verhandlungsbericht über die 4. sportärztliche Tagung in Berlin 1927. Gustav Fischer, Jena **1928**; Die Wirkung maximaler Muskelarbeit auf die Herzgröße. Verh. d. 1. internat. Tagung für Körperkultur und Sport. Amsterdam, August **1928**. — *Romberg,* Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. 4. u. 5. Aufl. F. Enke, Stuttgart **1925**. — *Rosencrantz, Bruns* u. *Richter,* Säureschädigung des Herzens und ihre Beeinflussung durch Herzpharmaka. Zt. f. d. ges. exp. Med. **1927**, LVI, S. 778. — *Schenk,* Die Beeinflussung des Kraftstoffwechsels durch sportliche Arbeit, ihre Begleit- und Folgeerscheinungen. 3. Sportärztliche Tagung des deutschen Ärztebundes z. F. d. L. Gustav Fischer, Jena **1926**. — *Schott,* Über die Anstrengungsdyspnöe und das periodische Atmen bei Gesunden, Kranken, Radfahrern und Ruderern. D. A. f. kl. Med. **1924**, CXLIV, S. 86; Die Erhöhung des Druckes im venösen System bei Anstrengung als

Maß für die Funktionstüchtigkeit des menschlichen Herzens. D. A. f. kl. Med. **1912**, S. 537; Über die Anstrengungsdyspnöe und das Auftreten periodischer Atmung nach körperlicher Anstrengung bei Gesunden, Kranken, Radfahrern und Ruderern. D. A. f. kl. Med. **1924**, CXLIV, S. 86. — *Simonson,* Die Wirkung verstärkter willkürlicher Atmung auf die Geschwindigkeit der Erholung nach körperlicher Arbeit. Arbeitsphysiologie. Zt. f. d. Phys. d. Menschen bei Arbeit und Sport I, S. 87. Julius Springer, Berlin **1928**. — *Straub,* Die klinische und praktische Bedeutung der neueren Anschauungen über Dilatation und Hypertrophie des Herzens. Zbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. **1921**, 13. Jahrg., H. 13. — *Strubel,* Zur Klinik des Elektrokardiogramms. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1909**. — *Weitz,* Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen des Elektrokardiogramms bei Änderung der Herzarbeit. D. A. f. kl. Med. **1913**, CXI.

Die Lymphogranulomatose.

(*Hodgkin*sche Krankheit.)

Von Dr. **Paul Schmidt-Weyland,**
Oberarzt der med. Universitäts-Poliklinik, Leipzig (Dir. Prof. Dr. H. Assmann).

Mit 17 Abbildungen im Text und einer Tafel.

Inhaltsübersicht.

Seite
A. Einleitung 473
B. Ätiologie 475
C. Pathologische Anatomie 477
D. Symptomatologie 480
a) Lymphatisches System 480
b) Blut 482
c) Fieber 484
d) Abdominalorgane 485
e) Respirationsorgane 486
f) Haut 487
g) Urogenitalapparat 489
h) Nervensystem 490
i) Knochen und Gelenke 490
k) Andere Organe und Amyloid 491
E. Klinische Verlaufsformen 493
I. Allgemeines 493
II. Akute Form 494
III. Chronische Form 495
1. Lokalisierte Form 495
2. Generalisierte Form 497
a) Larvierte oder typhoide Form 497
b) Intestinale Form 498
F. Diagnose und Differentialdiagnose 499
G. Prognose 503
H. Therapie 503
Literatur 505

A. Einleitung.

Im Jahre 1832 beschrieb der englische Arzt *Hodgkin*[1] eine Erkrankung des lymphatischen Systems, die mit generalisierten Drüsenschwellungen, Milzvergrößerung, Anämie und Kachexie verlief. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sich unter den von *Hodgkin* beschriebenen Fällen verschiedenartige Erkrankungen des lymphatischen Systems zusammenfanden. 1842 trennte *Virchow* die lymphatische Leukämie aus dem Komplex der lymphatischen Systemerkran-

kungen ab. In der Folgezeit wurden für den noch verbleibenden Teil die verschiedensten Bezeichnungen geprägt. Unter ihnen verdient die von *Cohnheim*[2] (1865) geschaffene Benennung „Pseudoleukämie" hervorgehoben zu werden. Obgleich *Cohnheim* eine lediglich hämatologisch abweichende, im übrigen aber und besonders histologisch der Leukämie gleichartige Erkrankung beschrieben hatte, wurde von da ab ziemlich allgemein die Bezeichnung Pseudoleukämie für alle ohne wesentliche Vermehrung der Leukocyten einhergehende Erkrankungen des lymphatischen Systems gebraucht.

Aus diesem Sammelbegriff trennten 1893 *Kundrat*[3] die Lymphosarkomatose und in den folgenden Jahren (1896—1898) *Paltauf*[4] und *Sternberg*[5] die heute als Lymphogranulomatose bezeichnete Krankheit ab. Sie wiesen nach, daß es sich hierbei um eine specifische Erkrankung des lymphatischen Systems chronisch-entzündlicher Natur handelte. *Sternberg* bezeichnete sie infolge einer Verkettung der verschiedensten Umstände als eine „eigenartige, unter dem Bild der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose". Anfänglich begegnete diese Ansicht erheblichem Widerspruch. Mehr und mehr aber setzte sich die Auffassung durch, daß es sich hier tatsächlich um eine besondere specifische Erkrankung des lymphatischen Systems handle, die weder etwas mit der Leukämie, noch mit den echten Geschwülsten trotz mancher Parallelen zu tun habe. Allerdings haben dann weiterhin *Paltauf* und *Sternberg* ihre erste Ansicht über die ätiologische Rolle des Tuberkelbacillus korrigiert bzw. modifiziert.

Obgleich auch heute noch der Beweis für eine einheitliche Ätiologie dieser Erkrankung nicht erbracht ist, halten die meisten Autoren insbesondere wegen des histologischen Bildes, des klinischen Verlaufs und des letalen Ausgangs die Erkrankung für specifisch.

Verschiedene Bezeichnungen der Krankheit sind gebräuchlich. *Paltauf* nannte sie Lymphogranulomatose, *Benda*[6] malignes Lymphom. In England und Amerika wird die Erkrankung vorwiegend als *Hodgkin*sche Krankheit (im engeren Sinne) bezeichnet, während in Deutschland die Benennungen Lymphogranulomatose und in geringerem Maße *Hodgkin*sche Krankheit gebräuchlich sind.

Die Lymphogranulomatose ist nach der heute gültigen Beschränkung eine meist chronisch verlaufende Krankheit specifisch entzündlicher Natur, die sich im lymphatischen System ausbreitet, aber auch andere Organe, wie Muskulatur, Lunge, Pleura u. s. w., unter Knötchenbildung befallen kann. Der Krankheitsverlauf ist ein mannigfaltiger. Die Erscheinungen variieren vorwiegend unter dem Einfluß der Lokalisation. Stets ist der Ausgang letal.

Als Eintrittspforten des mutmaßlichen Krankheitskeimes sind Haut und Schleimhäute anzusehen, wahrscheinlich Mundhöhle, Nasen-Rachen-Raum, Magen-Darm-Tractus und — vielleicht in geringerem Maße — der Respirationstractus. In Analogie zu anderen Infektionskrankheiten kann man vermuten, daß Haut- und Schleimhautläsionen begünstigend wirken. Gegen die Annahme, daß konstitutionelle Momente eine Rolle spielen, macht *Ziegler*[7] geltend, daß vorwiegend kräftige und gesunde Personen von der Krankheit befallen werden. Hereditäre Einflüsse sind nicht zu erkennen.

Genauere Beobachtungen über eine etwaige Übertragung von Mensch zu Mensch liegen nicht vor. Nur zwei Berichte sprechen für diese Möglichkeit. *Fabian*[8] erwähnt, daß ein Arzt, der bei der Reinigung der Nase eines an Lymphogranulomatose erkrankten Patienten angehustet wurde, selbst an Lymphogranulomatose erkrankte. *Priesel* und *Winkelbauer*[9] beschreiben einen Fall, bei dem eine Übertragung der Krankheit von der Mutter auf das Kind angenommen werden kann: das Kind einer Frau, die an Lymphogranulomatose verstorben war, erkrankte selbst im Alter von $4^1/_2$ Monaten an Lymphogranulomatose. Bei der Erkrankung von Geschwistern, wie sie von *Degen* u. a. berichtet wird, sieht *Ziegler* eine Ansteckung an gemeinsamer Quelle als wahrscheinlich an.

Nach *Gowers* sind 75% der von der Krankheit Befallenen Männer und nur 25% Frauen. Auch *Ziegler* erwähnt, daß das männliche Geschlecht — besonders des werktätigen Alters — etwa doppelt so häufig von der Krankheit befallen ist, wie das weibliche. Am häufigsten tritt die Krankheit im 3. und 4. Jahrzehnt auf, weniger häufig im 1. und 2. und erheblich seltener nach dem 40. Lebensjahr. Gänzlich verschont wird jedoch von der Krankheit kein Lebensalter.

Eine Bevorzugung besonderer Bevölkerungsschichten ist nicht zu erkennen. Hinsichtlich etwaiger territorialer Verteilungsunterschiede gibt *Morawitz* an, daß in Deutschland die Lymphogranulomatose im Osten häufiger vorzukommen scheint als im Westen.

In einer neueren Zusammenstellung teilt *Litteck*[79] auf Grund der Verteilung der Lymphogranulomatosefällen in Ostpreußen mit, daß sich die Fälle in den Gegenden häufen, die oft überschwemmt sind oder einen hohen Grundwasserstand haben (Urstromtäler, Deltas und Sandrlandschaften). Ganz allgemein scheinen also feuchte Gegenden eine begünstigende Rolle zu spielen.

Über die Inkubationszeit ist nichts bekannt, auch nicht durch die Kasuistik akut verlaufender Fälle.

B. Ätiologie.

Die Frage der Ätiologie der Lymphogranulomatose kann bis heute nicht als geklärt gelten. Zwar teilen die meisten Autoren die Ansicht, daß so eigenartige und charakteristische pathologisch-anatomische Veränderungen mit großer Wahrscheinlichkeit eine einheitliche Ursache haben müssen (*Ziegler*[10]). Es fehlt aber auch nicht an Stimmen, daß modifizierte oder abgeschwächte Toxine verschiedener Infektionsträger (*Benda, Yamasaki* u. a.) die lymphogranulomatösen Gewebeveränderungen hervorrufen können.

Begreiflicherweise hat sich seit der Veröffentlichung *Sternbergs* der Blick wieder und wieder auf den Tuberkelbacillus als ätiologischen Keim der Lymphogranulomatose gerichtet. *Sternberg* selbst modifizierte zwar später seine Ansicht, aber die relativ häufige Vergesellschaftung von Tuberkulose und Lymphogranulomatose und besonders die von *Fränkel* und *Much*[11] erhobenen Befunde stellten das Für und Wider in der Frage der ätiologischen Stellung des Tuberkelbacillus immer wieder zur Diskussion.

Der erste, der säurefeste Stäbchen in einem reinen Fall von Lymphogranulomatose gesehen hat, war anscheinend *Benda* (1904). Wegen ihrer Kleinheit glaubte er sie nicht als Tuberkelbacillen identifizieren zu können.

Fränkel und *Much* gelang es 1910, in lymphogranulomatös veränderten Drüsen mit Hilfe des *Uhlenhuth*schen Verfahrens antiforminfeste grampositive, aber

nicht säurefeste granulierte Stäbchen und Körner nachzuweisen, die morphologisch von der granulären Form des *Much*schen Tuberkulosevirus nicht zu unterscheiden waren. Von zahlreichen Untersuchern (*Oskar Meyer*[12], *Beumelberg* und *Kusunoki* u. a.) konnten die Befunde in der Folgezeit bestätigt werden. Sie blieben jedoch auch nicht unwidersprochen (*Rabinowitsch, Ceelen, Lubarsch*). Tierversuche, die mit Antiforminmaterial angestellt waren, hatten ein negatives Resultat. Erst als *Fränkel* und *Much* später dazu übergingen, das lymphogranulomatöse Material nach Behandlung mit Milchsäure auf das Meerschweinchen zu übertragen, erzielten sie in der Mehrzahl ihrer Fälle bei den Versuchstieren Tuberkulose. Sie schlossen: „Die Lymphogranulomatose ist eine seltene Form der Tuberkulose aber schließlich nicht seltener als andere Tuberkuloseformen." Sie wiesen darauf hin, daß es im Tierversuch auch nicht mit Material von Lupus erythematodes, ja nicht einmal von Lupus vulgaris gelänge, Tuberkulose zu erzeugen.

Eine Stütze fanden die Befunde von *Fränkel* und *Much* durch *Lichtenstein*[13], der beim Meerschweinchen nach Infektion mit Tuberkelbacillen vom Typus humanus Veränderungen beobachtete, die histologisch den lymphogranulomatösen Befunden beim Menschen glichen. Die Beobachtung *Lichtensteins* bestätigte später *Baumgarten* und teilweise auch *E. Fränkel*.

Negri und *Mieremet*[14] beschrieben einen Keim, der morphologisch und kulturell den *Coryne*-Bakterien nahestand. Sie rieten dazu, Kulturen von lymphogranulomatösem Material ohne Antiforminbehandlung anzulegen.

Einen ähnlichen, diphtheroiden Keim fanden *Bunting* und *Yates*[15]. Der Befund wurde von verschiedenen amerikanischen Autoren bestätigt. *Berger*[21] berichtet, daß die von amerikanischen Untersuchern mit diesem Keim beim Macacus rhesus angestellten Tierversuche ein positives Resultat hatten.

Wesentlich erscheint in diesem Zusammenhang ein Befund von *Grumbach*[20]. Er legte im Fieberanstieg eines an Lymphogranulomatose erkrankten Patienten Blutkulturen an, in denen er ein pleomorphes Stäbchen fand, dessen Kultur makroskopisch kaum von einer Diphtheriekultur zu unterscheiden war. Im Tierversuch, den er mit diesem Keim anstellte, fand er in einer vergrößerten Drüse „eosinophile Zellen und Formen von Zellen, die an junge *Sternberg*-Zellen erinnerten". Im Schnitt sah er Bacillen wie die von *Fränkel* und *Much* beschriebenen.

White und *Proescher* haben Spirochäten, die sie für die Erreger der Lymphogranulomatose hielten, *Löwit* Protozoen beschrieben.

Kutschinski und *Hauck*[16] beschrieben eine „neuartige Pilzinfektion, die zwischen der Tuberkulose und der klassischen Aktinomykose etwa die Mitte hält". Der Befund konnte von *Kawatsura*[17] nicht bestätigt werden.

Aus den verschiedenen Befunden kann das eine entnommen werden, daß der Erreger der Lymphogranulomatose noch keineswegs als gefunden und gesichert gelten kann. Auch die zur Klärung herangezogenen allergischen Reaktionen haben uns in der Frage des Erregers nicht weitergebracht. Zwar haben *Fränkel* und *Much*[19] mit Tuberkulosepartigenen und mit Partigenen, die sie aus *Hodgkin*-Drüsen nach dem Partigenverfahren hergestellt hatten, im Quaddelversuch in der Mehrzahl ihrer Fälle positive Reaktionen erzielt. Viele andere Autoren berichten jedoch über einen negativen Ausfall der von ihnen — anscheinend mit Alttuberkulin — angestellten *Pirquet*schen Reaktion in den reinen, nicht mit Tuberkulose komplizierten Fällen. Dies scheint mir eine nicht unwesentliche Stütze für die Ansicht zu sein, daß die Lymphogranulomatose keine modifizierte Tuberkulose ist. Man kann sich auch der von *Morawitz*[18] *Ziegler* u. a. geführten Deduktion, daß man bei einer so schweren Krankheit kaum von einem „abgeschwächten" Virus reden kann, nicht verschließen.

Bei seiner Untersuchung über die regionäre Verteilung der Lymphogranulomatose in Ostpreußen stellt *Litteck* u. a. fest, daß hinsichtlich der Verteilung der Tuberkulose — Typ humanus — und der Lymphogranulomatose ein Antagonismus

zu bestehen scheint, derart, daß in den Gebieten, in denen Lymphogranulomatose häufig ist, wenig Tuberkulose zur Beobachtung kommt.

Bastai[80] fand bei 24 Lymphogranulomatosefällen, die er untersuchte, die Tuberkulinreaktion 22mal negativ und nur 2mal schwach positiv (Prüfung auf intradermalem Wege). Er weist auf die Parallelen mit anderen Infektionskrankheiten (Masern u. s. w.) hin, bei denen ebenfalls die Tuberkulinallergie vernichtet wird. Ein Wiederauftreten der allergischen Reaktion sei nur ganz ausnahmsweise bei Remissionen nach Röntgenbestrahlung.

Daß andererseits die Tuberkulose häufig mit Lymphogranulomatose vergesellschaftet ist, ist nicht zu bezweifeln (*Hollborn* stellt in 16% seiner Fälle Tuberkulose als Nebenbefund fest). Auch daß im Verlauf der Lymphogranulomatose und vielleicht unter ihrem Einfluß eine Tuberkulose aufflackern kann, muß als wahrscheinlich angenommen werden. Umsomehr Skepsis erfordern bis auf weiteres die *Fränkel-Much*schen Befunde.

C. Pathologische Anatomie.

Die lymphogranulomatös erkrankten Drüsen zeigen je nach dem Alter des Prozesses Unterschiede in Größe und Konsistenz. Die weichen — jüngeren — und meist größeren Drüsen weisen eine feuchte, graurötliche, graugelbe bis grauweiße Schnittfläche auf. Die harten — älteren — Drüsen sind meist kleiner; ihre Schnittfläche ist homogen, fischfleischähnlich.

Die Nekroseherde, die man in alten wie in jungen Drüsen findet, sind landkartenähnlich, speckig, trübgelb. Spärlich sieht man in den Drüsen kleine Hämorrhagien (*Berger, Ziegler, Rolleston* u. a.).

Die einzelne Drüse kann hühnereigroß, ein Konglomerat erkrankter Drüsen kindskopfgroß werden. Meist sind die einzelnen Drüsen relativ gut voneinander trennbar, doch kommen auch — nicht eben selten — Fälle vor, in denen die Kapsel nicht respektiert wird, sondern das Granulationsgewebe infiltrierend die Umgebung angreift.

Analog den lymphogranulomatösen Tumoren ist auch das Aussehen der Knoten in den einzelnen Organen. Speziell in der Milz setzen sich gegen die dunkle Pulpa die graugelben bis grauweißen Herde scharf ab. Ihr Aussehen hat zur Bezeichnung Porphyrmilz (*Benda*), Bauernwurstmilz (*Janz*) geführt.

Die mikroskopischen Veränderungen bei der Lymphogranulomatose sind durchaus typisch. Aus Zweckmäßigkeitsgründen folgen wir in der Beschreibung des histologischen Bildes im wesentlichen einer Einteilung in drei Stadien, wie sie von *Kaufmann*, *Masson* u. a. gegeben wird. Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, daß die Einteilung in verschiedene Stadien mehr oder weniger willkürlich ist, da die Übergänge natürlich fließende sind.

Im Beginn (Stadium 1 nach *Kaufmann*, „Beginn“ nach *Masson*, zit. nach *Berger*) findet sich große Mannigfaltigkeit und regelloses Durcheinander der Zellformen. Das Granulationsgewebe ist in herdförmigen Knötchen angeordnet (*Kaufmann*[22]). Die Lymphfollikel sind zwar nach *Masson* noch vorhanden, aber ihr Keimcentrum ist „erloschen“. Anfangs sind keine fremden Zellen in der Drüse, erst mit zunehmendem Alter des Prozesses findet man Plasmazellen,

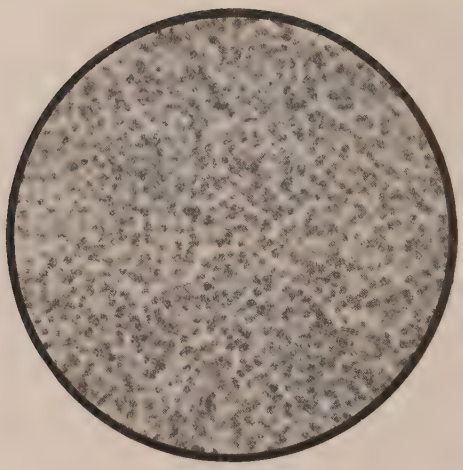


Fig. 79. Stadium 1. Regelloses Durcheinander der Zellformen.

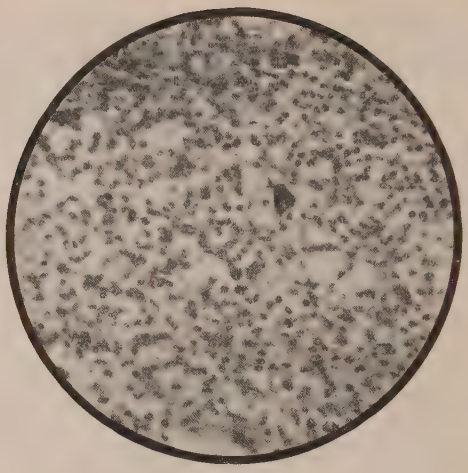


Fig. 80. Stadium 2. Lymphocyten, eosinophile, Epitheloid- und *Sternberg*sche Riesenzellen.

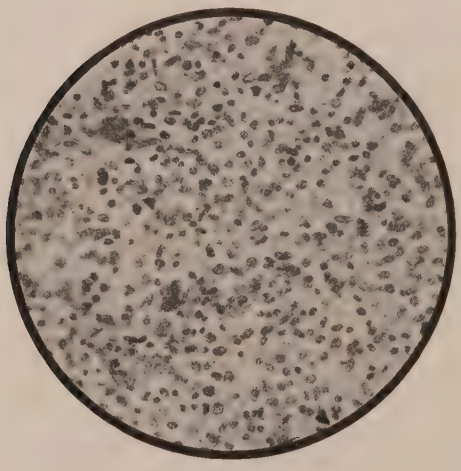


Fig. 81. Stadium 2 wie Fig. 80, jedoch Zunahme des Bindegewebes.

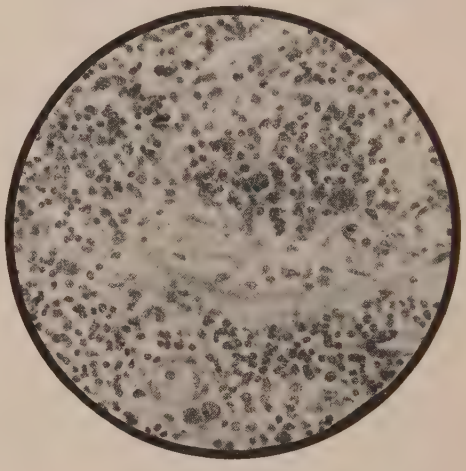


Fig. 82. Stadium 2/3. Alle Zellformen, reichlich Bindegewebsentwicklung.

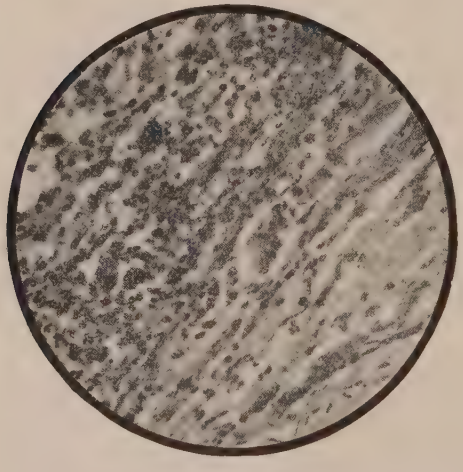


Fig. 83. Stadium 2/3. Alle Zellformen, reichlich Bindegewebe.

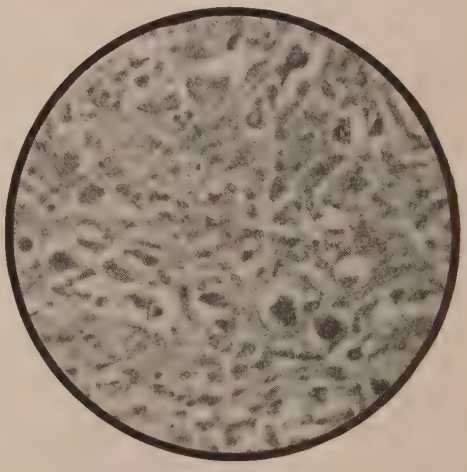
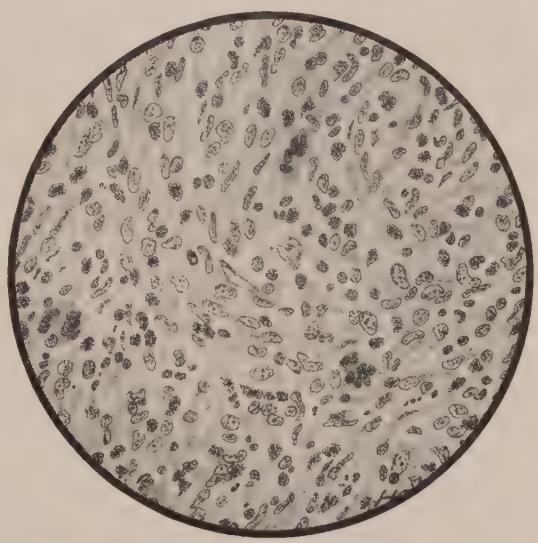


Fig. 84. Stadium 3. Bindegewebe vorherrschend, zahlreiche *Sternberg*sche Riesenzellen.

Schnitte aus lymphogranulomatösem Gewebe.
Die Reihenfolge der Mikrophotogramme entspricht im großen und ganzen den im Text angeführten verschiedenen Stadien.

eosinophile und polymorphkernige Zellen. Im 2. Stadium („Zustandsperiode" nach *Masson*) findet man Lymphocyten, eosinophile, Epitheloid- und *Sternberg*sche Riesenzellen, Fibroblasten und manchmal Plasmazellen. Die eosinophilen Zellen liegen isoliert oder in kleinen Haufen, besonders um die Blutcapillaren. Zwischen den Zellen sieht man nekrotische Trümmer und Fibrinfäden. Im 3. Stadium („Ausheilungsstadium" nach *Kaufmann*, „Stadium der Sklerose" nach *Masson*) tritt der Zellreichtum zurück. Die Kapsel verdickt sich, das Bindegewebe nimmt zu („Lymphdrüsencirrhose" nach *Webb*).

Fig. 85.



Schematische Zeichnung nach einem histologischen Schnitt. (Früher Zeitpunkt des 2. Stadiums.) (*Sternberg*sche Riesenzellen, eosinophile und Epitheloidzellen, junges Bindegewebe.)

Die Nekrosenbildung führt *Ziegler* auf Ernährungsstörungen infolge mangelhafter Gefäßbildung, entarteriitischer und endophlebitischer sowie granulomatöser Prozesse an den Gefäßen zurück. Die Nekrosen erinnern nur selten an Verkäsungen. Sie haben meist den Charakter hyaliner Nekrosen (Koagulationsnekrosen nach *Seiler* u. a., anämische Nekrosen nach *Ruffin*.

Die eosinophilen Zellen, die nach *Andrewes, Kidd, Turnbull* u. a. größer sein sollen als die eosinophilen Zellen des Blutes, finden sich nach *Schridde* um die Nekroseherde, nach *Dietrich* verlieren sie sich auf die nekrotischen Partien hin.

Von *Dietrich, Reed, Warnecke* u. a. werden die eosinophilen Zellen in einem entsprechend frühen Stadium als differentialdiagnostisch verwertbares Merkmal der Lymphogranulomatose angegeben. Nach *Langcope* finden sich eosinophile Zellen jedoch auch bei Scharlach und bösartiger Diphtherie in den Drüsen.

Haben frische lymphogranulomatöse Drüsen kurze Zeit gelegen, so findet man stets in ihnen *Charcot-Leyden*sche Krystalle.

Ziegler gibt an, daß in seltenen Fällen sowohl einfache lymphocytäre Hyperplasie als auch Umwandlung der Lymphocyten in Plasmazellen vorkommen könne (plasmacelluläres Granulom — *Maresch* [zit. nach *Fabian*], plasmacelluläres Lymphogranulom — *Kaufmann*).

Bei der Lymphogranulomatose des Magen-Darm-Kanals findet man ulcerative und tumorhafte Prozesse, teils nebeneinander, teils isoliert. Sowohl in den Tumoren, als auch in Grund und Wall der Geschwüre findet man histologisch das oben beschriebene lymphogranulomatöse Gewebe. Die Härte der glatten Geschwürsränder führt *M. Lange*[23] als typisch für die Lymphogranulomatose an. Er weist darauf hin, daß im Gegensatz zur Tuberkulose Ausbuchtungen an den Geschwüren fehlen sollen.

Die Muscularis soll meist gut erhalten sein, stärkere Bindegewebsentwicklung sich direkt vor der Muskelschicht finden. Ähnliche Beobachtungen liegen vor von *Schlagenhaufer*,

Catsara-Georgantas u. a. *Thiemer*[54] erwähnt bei einem von ihm beschriebenen Fall von Magenlymphogranulomatose, daß das Granulationsgewebe auch zwischen die Muskelfasern eingedrungen sei.

Als histologisch wesentlich mag hervorgehoben werden, daß *Benda* bei einem Einbruch von lymphogranulomatösem Gewebe in die Vene die elastischen Fasern erhalten sah.

Bei Generalisation des Prozesses können die verschiedenen histologischen Stadien, wie sie oben beschrieben sind, nebeneinander bestehen (*Berger* u. a.).

Die Frage, ob es sich bei der Lymphogranulomatose nicht um eine Entzündung, sondern um echte Geschwulstbildung handelt, hat bis in die letzte Zeit hinein eine nicht unerhebliche Rolle gespielt. So vertreten *Müller*[28], *Yamasaki*[25], *Karstner* u. a. die Ansicht, daß Sarkomentwicklung aus lymphogranulomatösem Gewebe möglich sei. *Rolleston*[26] führt aus, daß für die Entstehung sarkomatösen Gewebes in lymphogranulomatös erkrankten Drüsen theoretisch zwei Möglichkeiten gegeben sind: 1. die Lymphogranulomzellen entarten selbst sarkomatös, 2. die Zellen in der Umgebung des lymphogranulomatösen Gewebes werden infolge des dauernden Reizes zu Sarkomzellen. Für diese zweite Hypothese zieht *Ewing* (zit. nach *Rolleston*) die Carcinomentwicklung in der Umgebung des Lupus zum Vergleich heran.

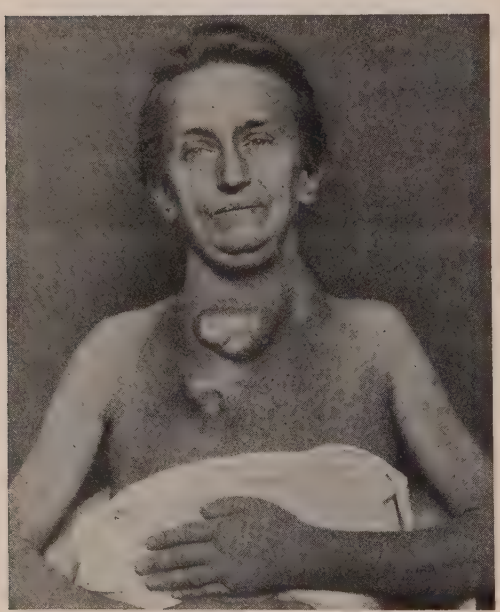
Zykpin[24] glaubt, daß sich Leukämie auf der Grundlage der Lymphogranulomatose oder aus ihr entwickeln kann. *Dietrich*[27] beschreibt einen Fall von Lymphogranulomatose im Anschluß an eine myeloische Leukämie.

D. Spezielle Symptomatologie.

a) Lymphatisches System.

Die Lymphogranulomatose kann alle Lymphdrüsen und lymphatisches Gewebe führenden Organe befallen. Über die Häufigkeit der Erkrankung des einen oder anderen Gebietes liegen abweichende Angaben vor. Vielfach wird die cervicale Lokalisation für die häufigste erste Manifestation gehalten (*Reed*[29]). Nach *Symmers* (zit. nach *Rolleston*) ist jedoch die abdominelle bzw. abdominell-thorakale primäre Lokalisation etwa 10mal häufiger als die cervicale.

Fig. 86.



Fungoide Hautwucherungen bei Lymphogranulomatose (zu beachten die enge Lidspalte links [*Horner*scher Komplex infolge Druck der Tumoren auf das Gangl. cervic. sup.]).

Die Erkrankung kann auf die zuerst befallene Drüsengruppe beschränkt bleiben. Sie kann auf andere, auch entfernt liegende Drüsen übergreifen. Die Ausbreitung geht von der ersten Lokalisation meist entsprechend dem regionären Lymphabflußgebiet vor sich. Aber auch der hämatogene Weg dürfte möglich sein.

Die Haut bleibt über den Drüsentumoren, die beträchtliche Größe erlangen können, meist gut verschieblich, auch bei Kapseldurchbruch und Infiltration der Umgebung. Die Fälle, in denen die Haut von dem Infiltrationsprozeß in Mitleiden-

schaft gezogen wird, sind relativ selten. Vereinzelt wird berichtet, daß die Haut über den Drüsen bei Propagation des Prozesses Rötung und Ödem zeigt.

Durchbruch der Drüsen und Fistelbildung kommt, wenn auch selten, vor. Die Veranlassung hierzu soll nach einzelnen Autoren in Sekundärinfektionen zu suchen sein. Durchbrüche von lymphogranulomatösen Mediastinaldrüsen nach Röntgenbestrahlung sind beschrieben worden.

Traut[86] beschreibt einen Fall, bei dem bei der Art der Fistel und der Beschaffenheit des Eiters die Unterscheidung von Drüsentuberkulose unmöglich war.

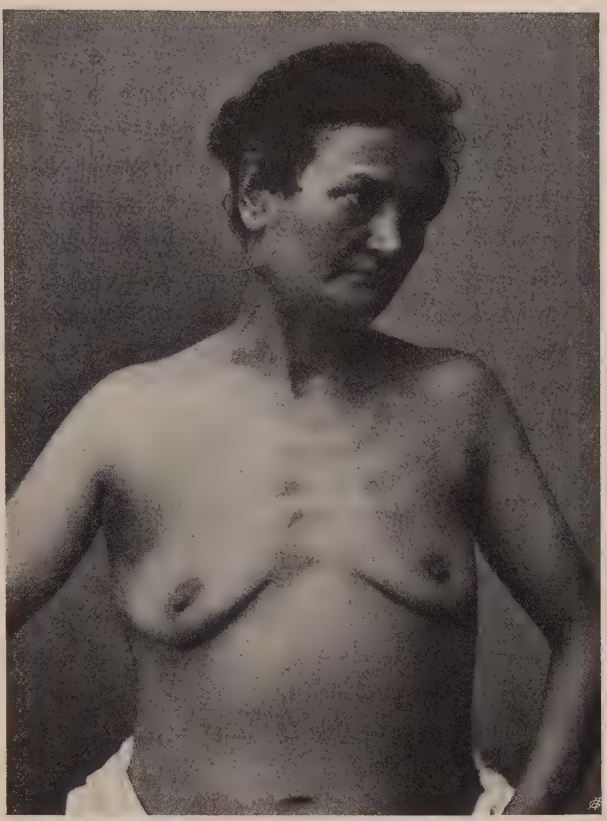


Fig. 87.

Fig. 88.

Fig. 87 und 88. Lokalisierte Form der Lymphosegranulomatose.

Konsistenz und Größe der Drüsen wechseln abhängig vom Alter der Erkrankung und der individuellen Reaktionsweise. Doch kommen Größenunterschiede nicht nur durch den Prozeß an sich, sondern auch durch Lymphstauung zu stande.

Relativ frühzeitig werden durch Verdrängungs- und Kompressionserscheinungen lymphogranulomatöse Erkrankungen in der Brusthöhle erkannt. Hier ist es neben den bronchialen und mediastinalen Drüsen vor allem die Thymus bzw. der Thymusrest,der lymphogranulomatös erkranken kann. Außer Kompressions- und Verdrängungserscheinungen machen lymphogranulomatöse Erkrankungen nicht selten

durch Übergreifen des Prozesses auf benachbarte Organe, wie Pleura, Lunge u. s. w., Erscheinungen.

Am spätesten kommen Drüsenerkrankungen des Abdomens zur Beobachtung. *Assmann* wirft die Frage auf, ob die Bösartigkeit der Lymphogranulomatose bei abdomineller Lokalisation insofern eine mehr scheinbare ist, als die Veränderungen infolge der versteckten Lage erst spät zur Beobachtung zu kommen pflegen.

Die Milz ist nach *Langcope* und *McAlpine* (zit. nach *Rolleston*) bei Generalisation der Lymphogranulomatose in etwa 57% befallen, bei Lokalisation in den abdominellen Lymphdrüsen nach *Ziegler* so gut wie stets beteiligt. Sie kann hierbei die einzige palpatorisch nachweisbare Veränderung sein. Die Beschränkung auf die Milz wird von *Rolleston* als sehr selten angegeben. Die Größe des Milztumors ist meist mäßig, kann allerdings auch beträchtlich werden. Die Konsistenz ist derb, die Oberfläche wechselnd, sowohl glatt wie höckerig. Es besteht meist nur geringe Druckempfindlichkeit.

Lymphogranulomatose des lymphatischen Rachenrings gibt es fast nie. Lokalisierte Erkrankungen kommen hier nach *Berger* überhaupt nicht vor; aber auch bei generalisierter Erkrankung bleibt das adenoide Gewebe meist frei. *Ziegler* erwähnt einen Fall von *E. Vogt*, wo sich isolierte Geschwülste auf Uvula, weichen Gaumen und die hintere Rachenwand infiltrierend erstrecken. Die Herde können exulcerieren.

b) Blut.

Die Ansichten der Autoren über die diagnostische Verwertbarkeit des weißen Blutbildes gehen auseinander. *Bringmann, Fabian* und *Morawitz* halten es für typisch, *Hofmann, Weinberg* u. a. für atypisch. Nach *V. Schilling*[30] ist es inkonstant; doch besteht meist mäßige Hyperleukocytose mit regenerativer Neutrophilie und teilweise mit Eosinophilie. *Naegeli*[31] vertritt im wesentlichen dieselbe Ansicht: es dominieren die Neutrophilen; die Eosinophilen sind oft absolut und relativ, die Monocyten häufig ansehnlich vermehrt; die Lymphocyten sind absolut und relativ vermindert; Myelocyten kommen vor, auch wenn Knochenmarksmetastasen fehlen.

Bei abdominellen lymphogranulomatösen Erkrankungen, schweren generalisierten Formen und Kachexie sieht man oft Leukopenie. Sie kann sich an Hyperleukocytosen anschließen.

In seiner Übersicht macht *Fabian*[32] folgende zusammenfassende Angaben: 1. In etwa $^1/_5$ der Fälle normales Blutbild. 2. Nahezu in $^1/_5$ der Fälle, mehr oder weniger ausgesprochen, dauernd oder vorübergehend Leukopenie. 3. Prozentuale Zunahme der neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten und dementsprechend Herabsetzung der Lymphocytenzahlen. 4. Etwa in $^1/_4$ der Fälle Bluteosinophilie, u. zw. häufiger geringeren, selten stärkeren Grades. 5. Selten Vermehrung der Mastzellen, vereinzelt Auftreten weniger Myelocyten. 6. Zuweilen leichte, selten ausgesprochene relative Lymphocytose (meist vorübergehend).

Hollborn beschreibt bei der generalisierten Form: Leukocytose in 65%, Leukopenie (besonders bei Kachektischen) in 23%, Eosinophilie in 23%, Lymphopenie in 80%, Monocytose in 46%, Myelocyten vereinzelt in 31%, in größerer Zahl in 8%, abweichend hiervon bei der akuten Form der Lymphogranulomatose Eosinophilie in 25%, Leukocytose in 25%, Monocytose in 38%, Lymphopenie in 75%. In 25% bestand anfangs Lymphocytose, während später normale Lymphocytenwerte gefunden wurden.

Einen besonderen Blutbefund bei einem einzelnen Fall von Lymphogranulomatose beschreibt *Assmann*[34]: Bei einer Gesamtleukocytose von 61.000 fand er 15—24% Myelocyten, u. zw. wurde dieser Befund nach Röntgenbestrahlung erhoben, während bei einer Blutuntersuchung, die 1 Jahr zurücklag, keine Myelocyten gefunden worden waren. Bei weiterer Bestrahlung sank die Leukocytenzahl auf 16.400 ab, die Myelocyten verschwanden völlig und die Eosinophilen stiegen auf 20% (vorher 4—11%) an. Die Röntgenuntersuchung der Knochen ergab keinen Anhalt für eine lymphogranulomatöse Erkrankung des Knochenmarks. *Assmann* führt die Myelocytose auf eine Reizung des Knochenmarks durch toxische Stoffe zurück. Der Fall ist durch histologische Untersuchung sichergestellt.

Jaffé[35] beschreibt einen agranulocytären Symptomenkomplex beim *Hodgkin*schen Granulom.

Die Zahlen für eosinophile Zellen werden teilweise außerordentlich hoch angegeben, so in einem Fall von *Lincoln* (zit. nach *Rolleston*) mit 68% bei 83.000 Gesamtleukocyten, von *Gysi*[81] mit 58·5% reifen Eosinophilen und 3·5% eosinophilen Myelocyten bei 32.000 Gesamtleukocyten.

Daß bei Leukopenien erhebliche relative Lymphocytosen (50—90%) vorkommen können, erwähnt *Ziegler*. Auch *v. Knoch* führt das Vorkommen recht beträchtlicher Lymphocytosen (bis 65%) an. Solche Befunde sind jedoch Ausnahmen.

Das Blutbild kann im selben Fall außerordentlich wechseln, auch ohne therapeutische Maßnahmen. Es empfiehlt sich deshalb häufige Wiederholung der Untersuchung, besonders in den Fällen, die keinen typischen Befund bieten.

Das rote Blutbild ist meist erst in vorgeschrittenen Fällen verändert, u. zw. im Sinne einer sekundären Anämie, die beträchtliche Grade erreichen kann. *Naegeli* schreibt, daß eine Anämie lange Zeit und auch dauernd fehlen kann. Dies dürfte allerdings nur als seltene Ausnahme zu bewerten sein.

Hollborn stellt für die generalisierte Form der Lymphogranulomatose zusammen, daß sich sekundäre Anämie in 96%, Anisocytose und Polychromasie in 8%, Megalocyten, Normo- und Megaloblasten in 4% der Fälle fanden. Bei der akuten Form fand er in 75% der Fälle sekundäre Anämie.

Naegeli hebt hervor, daß auch hohe Erythrocyten- und Hämoglobinwerte vorkommen können, u. zw. bei Fällen, die infolge Kompression Cyanose und Dyspnöe zeigen.

Über Resistenzverminderung der Erythrocyten in einem Fall, der mit Ikterus einherging, berichtet *Holler*[52]. Einen Fall, der Vermehrung der Vitalgranulierten zeigte, beschreibt *Sablazès*[36].

Ausgedehntere Untersuchungen über das Verhalten der Blutplättchen scheinen nicht vorzuliegen.

Ziegler erwähnt, daß nicht selten eine Vermehrung, manchmal allerdings auch eine beträchtliche Verminderung der Thrombocyten gefunden würde. *Rolleston* sah in den seltenen Fällen, in denen er Hämorrhagien zu beobachten Gelegenheit hatte, nie Thrombopenie. *Holler* stellte bei einem seiner Fälle Thrombopenie fest.

v. Knoch[77] erwähnt, daß in seinen Fällen die Blutsenkung stets erheblich beschleunigt gewesen sei. *Naegeli* weist auf die regelmäßig vorkommende Globulinvermehrung im Serum hin.

Zusammenhänge hat man zwischen dem jeweiligen Stand der Erkrankung und dem Blutbefund zu konstruieren versucht. Vermehrung der Eosinophilen während und nach dem Fieber sowie nach Bestrahlungen scheint einigermaßen konstant vorzukommen. *v. Knoch* erwähnt das Auftreten von Leukocytosen mit starker Linksverschiebung vor den Fieberattacken. Während des Fiebers verschwindet die Linksverschiebung und Eosinophilie tritt auf.

Die Theorien, die zur Erklärung des Blutbildes aufgestellt sind, befriedigen nicht. Die Verminderung der Lymphocyten mit einer mechanischen Verdrängung des lymphatischen Gewebes durch das Granulationsgewebe erklären zu wollen, erscheint mir bei dem enormen Reichtum des Körpers an lymphatischem Gewebe nicht angängig. Näherliegend dürfte auch hier die Annahme einer toxischen Schädigung sein.

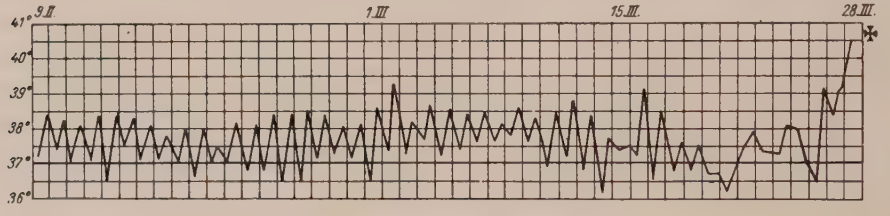
Steindl berichtet, daß in dem von ihm beschriebenen Fall von Lymphogranulomatose des Magens nach der Resektion des Granuloms die Lymphocytenwerte in die Höhe gingen.

Das Auftreten der Eosinophilen im Blut betrachtet *Urchs* (zit. nach *Berger*) als Ausdruck einer Anaphylaxie, die durch den parenteralen Abbau von Eiweiß im Verlauf der Lymphogranulomatose hervorgerufen wird. Einen ähnlichen Standpunkt vertritt *Wirz*[87] u. a.

c) Fieber.

Fieber ist im Verlauf der Lymphogranulomatose häufig; der Typ ist stets irregulär. Remittierendes, kontinuierliches und rekurrierendes Fieber kann ohne

Fig. 89.



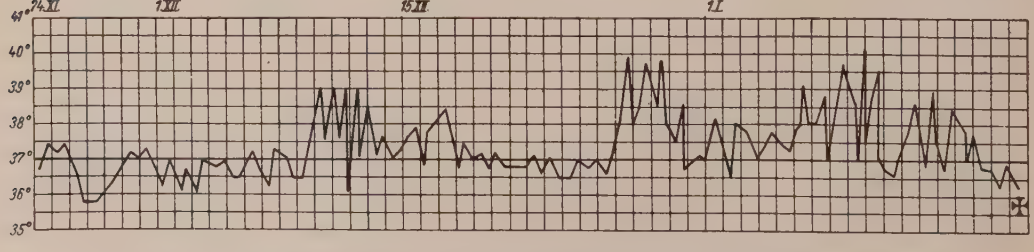
Unregelmäßiges Fieber

erkennbare Ursache miteinander abwechseln. Der vorherrschende Typ ist das remittierende Fieber. Die Höhe des Fiebers kann beträchtlich sein. Die Temperaturkurve zeigt häufig wellenförmige Bewegung. Völlig fieberfreie Zeiten können zwischen den Fieberperioden liegen. Der Typus inversus kommt nach *Loygne* auch bei Lymphogranulomatose vor. Von anderer Seite wird sein Vorkommen bei der Lymphogranulomatose bestritten.

Die lokalisierten Formen verlaufen meist ohne Fieber, aber auch schwere generalisierte Formen können fieberfreien Verlauf zeigen.

Das *Pel-Ebstein*sche[88] „chronisch rezidivierende Rückfallfieber" (vgl. Fig. 90) findet sich zwar bei allen generalisierten Formen der Lymphogranulomatose, jedoch vorwiegend bei der retroperitonealen Lokalisation. Es hat deshalb eine gewisse diagnostische Bedeutung. Nach *Ziegler* können bei diesem „Rückfallfieber"

Fig. 90.



Chron. revid. Rückfallfieber (*Pel-Ebstein*), larvierter oder typhoider Typ. (Nach *Seyfarth*, Abhandl. aus dem Geb. d. Auslandskunde, Hamburg. Univ. Bd. 26. Reihe der Medizin, Bd. 2).

30 und mehr Attacken hintereinander folgen. Die Dauer der einzelnen Fieberanfälle schwankt zwischen 3 und 25 Tagen. *Hall* und *Douglas* (zit. nach *Rolleston*) berichten von 36tägigen Fieberperioden. Die fieberfreien Zeiten schwanken zwischen 4 und 16 Tagen. Auch hier liegen Berichte über längere Dauer vor.

Die Ansichten über die Entstehung des Fiebers und seine Bedeutung gehen auseinander. *Ziegler* sieht im Fieber stets ein „schlechtes Zeichen progredienter entzündlicher Vorgänge". Auch *Senator* und *Stengel* (zit. nach *Fabian*) setzen es in Beziehung zur Entwicklung frischer Drüsenschwellungen („rezidivierendes Drüsenfieber").

Bewley und *Scott* glauben, daß das Fieber durch ein specifisches Gift bedingt sei.

Symmers hält es für abhängig von der Resorption nekrotischer Partien, besonders aus der Milz. Er vergleicht es mit dem Fieber beim nekrotischen Hypernephrom.

Morawitz hält die Entstehung des Fiebers für toxisch und nicht infektiös bedingt, da die Lymphome sich während der fieberhaften Perioden verkleinern.

Reed erklärt sich die Entstehung des Fiebers durch Sekundärinfektion.

Ziegler präzisiert seine Ansicht dahin, daß es sich der sicheren Beurteilung entzieht, ob das Fieber durch Toxine des Erregers oder die durch ihn gesetzten Gewebsveränderungen hervorgerufen wird.

d) Abdominalorgane.

Die Veränderung der Milz ist wie die Erkrankungen der mesenterialen und retroperitonealen Drüsen bereits besprochen. Je nach der Lokalisation können durch die vergrößerten Drüsen die verschiedensten Kompressionserscheinungen hervorgerufen werden. So kann durch Pfortaderstauung Ascites auftreten, durch Lokalisation an den Chylusgefäßen chylöser und pseudochylöser Ascites.

Schreiner und *Mattick* (zit. nach *Rolleston*) fanden unter 46 Fällen 2mal chylösen Ascites.

Einen Fall von Ikterus durch Druck auf den Choledochus und Cysticus beschreiben *Stahr* und *Synwoldt*.

Auch specifische lymphogranulomatöse Erkrankungen des Peritoneums und des Netzes kommen vor.

Die Leber ist bei der generalisierten Form häufig miterkrankt, nach *Rolleston* in 50 und mehr Prozenten. Für die akute Form berichtet *Hollborn* über eine Miterkrankung der Leber in 88% der Fälle. Eine Beschränkung der Erkrankung auf die Leber kommt anscheinend nicht vor. Die Knoten weisen Stecknadelkopf- bis Wallnußgröße und darüber auf. Nach *Maresch* können die oberflächlichen Knötchen eine leichte centrale Delle besitzen. *Ziegler* erwähnt das Vorkommen großer, solitärer Tumoren. Miliargranulomatose der Leber beschreibt *Schüssler*[53].

Die Leber ist leicht vergrößert, hart, ihre Oberfläche ist glatt. Als Ausdruck der Leberbeteiligung kann im Urin Vermehrung des Urobilinogens gefunden werden.

Im Magen-Darm-Kanal kommen breit aufsitzende und gestielte Tumoren (*Partsch*[55]) von beträchtlicher Größe, flächenhafte Infiltrationen, manchmal mit blumenkohlartigen Wucherungen und knötchenförmige Lymphogranulomatose des ganzen Darmes (*Steindl*) vor. Die Knoten können exulcerieren.

Nach *Thiemer* sind bisher 20 Fälle von Lymphogranulomatose des Intestinaltractus beschrieben. Hiervon sind 10 als isolierte Tumoren angesprochen worden, nämlich die Fälle

von *Eberstadt, Schlagenhaufer, Catsaras* und *Georgantas, Partsch, de Groot* (2 Fälle), *Dürck, Steindl, Kanner, Josselin de Jong.*

Thiemer beschreibt einen taubeneigroßen Tumor in der geschrumpften Pylorusgegend. Auch *Steindl* beschreibt eine isolierte Lymphogranulomatose des Magens, *Eberstadt* ein circuläres Geschwür im unteren Teil des Duodenums mit tumorähnlichen Lymphknoten im Mesenterium, *Partsch* Geschwüre auf der Höhe der Dünndarmfalten, die bis in die Submucosa reichten, *de Groot*[58] eine Geschwulst im Dünndarm, *Heimann-Hatry*[83] ein dreimarkstückgroßes Ulcus im Dünndarm, das am Uterus adhärent war, *M. Lange* circulär verlaufende Massen im ganzen Dünndarm. *Catsaras* und *Georgantas* beschreiben einen Tumor im Ileum, *Ross*[59] ein isoliertes Lymphogranulom des Rectums.

Es können also von der Lymphogranulomatose anscheinend alle Teile des Magen-Darm-Kanals befallen werden. Bei einigen der erwähnten Tumoren ist die Entstehung aus mesenterialen Lymphdrüsen wahrscheinlich. Die Annahme einer primären Lymphogranulomatose der Mucosa und Submucosa erscheint in anderen Fällen berechtigt.

Pitt (zit. nach *Rolleston*) stellt 7 Fälle von Lymphogranulomatose des Magen-Darm-Kanals zusammen, die seiner Meinung nach von der Mucosa und Submucosa ausgingen, und 18 Fälle, bei denen die Lymphogranulomatose von den Mesenterialdrüsen auf den Darm übergegriffen hatte.

Die klinischen Erscheinungen sind von dem Sitz und der Größe der Tumoren und von der Ausdehnung der Geschwüre abhängig. Pylorusstenose, Ileus, Darminvagination, Peritonitis nach Durchbruch der Geschwüre und abundante Blutungen mit tödlichem Ausgang sind beschrieben worden.

Auch bei nichtspecifischer Erkrankung des Magen-Darm-Kanals kommen heftige dünne Durchfälle vor und sind nicht eben selten ein Frühsymptom der Erkrankung. Auch tritt selten Obstipation abwechselnd mit Durchfällen auf.

Die gegen das Lebensende zu auftretenden Enteritiden sind nach *Ziegler* häufig durch Sekundärinfektion (auch Tuberkulose) bedingt.

Beim Auftreten von Durchfällen im Verlauf der Lymphogranulomatose muß an die Möglichkeit einer Darmamyloidose gedacht werden.

Die Schmerzen im Oberbauch können nach *Fabian* geradezu unerträglich werden. Sie treten nicht nur bei specifischer Erkrankung des Intestinaltractus, sondern auch bei Lymphogranulomatose der retroperitonealen Drüsen auf. Appetitlosigkeit, Erbrechen, auch Bluterbrechen, sind weitere Erscheinungen.

e) Respirationstractus.

In der Mehrzahl der Fälle sind die Erscheinungen von seiten der Trachea und größeren Bronchien (*Fränkel* und *Much*) sekundär bedingt durch Kompression und Verdrängung. Larynxkatarrh, Tracheitis, Bronchitis kann die weitere Folge sein. Auch wird Reizhusten ohne Schleimhautveränderung beobachtet. *Ziegler* glaubt, daß ein solcher Reizhusten durch toxische Produkte veranlaßt ist. Recurrenslähmungen sind beschrieben.

Selten ist Übergreifen des Granulationsgewebes von erkrankten Bronchialdrüsen u. s. w. auf die Trachea und lymphogranulomatöse Erkrankung der Trachea selbst beobachtet worden. Die Tumoren können ulcerieren. *Domagk*[48] beschreibt einen Durchbruch von lymphogranulomatös erkrankten Bronchialdrüsen in Trachea und Oesophagus nach Röntgenbestrahlung. Er glaubt, daß

der Durchbruch auf „die Strahlenwirkung begünstigende Stoffwechselsteigerungen“ in der Umgebung lymphogranulomatösen Gewebes bezogen werden muß. Daß das lymphogranulomatöse Gewebe direkt zur Einschmelzung kam, erscheint *Domagk* unwahrscheinlich.

Auch in der Lunge kommen lymphogranulomatöse Veränderungen vor. Nach *Kuhlmann* (zit. nach *Ziegler*) kann sich die lymphogranulomatöse Wucherung interstitiell bzw. pericanaliculär über die ganze Lunge ausbreiten. Die Knötchen finden sich vor allem in der Nachbarschaft der Gefäße, der Bronchien und der bindegewebigen Septen. Miliargranulomatose ist beobachtet worden (*Schüssler*). *Dvorak*[85] sah einen Fall, bei dem außer einem lymphogranulomatösen Mediastinaltumor Herde in der rechten Lunge mit einer apfelgroßen Zerfallshöhle festgestellt wurden.

Berger sah eine ganze Lunge „vollgepfropft“ mit lymphogranulomatösen Knoten. *Manara*[51] berichtet über einen Fall, bei dem sich das Granulom, das vom Mediastinum ausging, in den Interlobärraum der linken Lunge erstreckte.

Schleimiger, eitriger Auswurf auch mit Blutbeimengungen tritt ein. Da die Knoten ulcerieren können, ist die Blutbeimengung erklärlich. Verkalkungen kommen vor (*Lubarsch*).

Specifische lymphogranulomatöse Erkrankungen der Pleura mit serösen und eitrigen sowie nach *Krauss* (zit. nach *Ziegler*) hämorrhagischen Exsudaten werden beobachtet. Unspecifische Pleuraergüsse durch Kompression, auch chylöse Ergüsse in den Pleuraraum durch Druck auf den Ductus thoracicus wie auch durch specifische lymphogranulomatöse Veränderungen desselben sind erklärlich.

f) Haut.

Während die unspecifischen Hautveränderungen häufig vorkommen, ja nach einigen Forschern, soweit es den Pruritus betrifft, sogar konstant vorkommen sollen und so differentialdiagnostische Verwertung gefunden haben, rechnen die specifischen lymphogranulomatösen Hautveränderungen zu den Seltenheiten. Nach *Ziegler* werden unspecifische Reizerscheinungen der Haut in 10—12% der Fälle beobachtet. Der Pruritus — die Erscheinungsform, die man unter den unspecifischen am häufigsten antrifft — wird von einigen Forschern als konstant vorkommend angesprochen (*Favre,* zit. nach *Rolleston*). Andere sahen ihn sehr viel seltener. So gibt *Langcope* an, daß er ihn unter 86 Fällen nur 3mal antraf.

Der Pruritus sowohl wie die anderen unspecifischen Hauterscheinungen, die erythem-, prurigoähnlichen, die scarlatini- und morbilliformen, urticariellen und bullösen Exantheme werden auf toxische Einflüsse zurückgeführt. Ekzemähnliche und exfoliative Erythrodermien kommen vor, pemphigusartige Ex- und Enantheme beschreibt *Grawitz*. *Fabian* spricht die von Prurigo begleiteten Fälle als besonders toxisch an.

Auch unspecifische Veränderungen an den Haaren sind beschrieben worden. Sowohl Haarausfälle bei höhergradiger Kachexie als auch bei Pruritus infolge perifollikulärer Entzündung kommen vor. *Rolleston* schreibt, daß das Haar bei einem Patienten von *Byrom-Bramwell* leuchtender, feiner, seidiger geworden sei.

Bräunlich-fleckige Pigmentierungen, auch der Handteller, kommen nicht allzu selten vor, u. zw. vor allem bei kachektischen Patienten. Sie werden

verschieden erklärt, einmal durch adrenale Insuffizienzerscheinungen, zum andern durch Nervenreizung (Pigmentierungen als Folge von Kratzeffekten beim Pruritus wie nach Arsenmedikation sind auszuschließen).

Die specifischen Veränderungen sind bald lividrote bald braunbläuliche, prall-elastische Gebilde von Hanfkorn- bis Walnußgröße (*Wirz*[60], *Gross*[61]). Sie können die Haut flach vorwölben oder so in der Haut liegen, daß sie nur durch Palpation — abgesehen von der Verfärbung — nachweisbar sind. Sie sind gegen die Umgebung nicht scharf abgesetzt, haben meist eine glatte Oberfläche, stellenweise werden sie hyperkeratotisch (*Wirz*). Nach Rückbildung (infolge Bestrahlung oder spontan) hinterlassen sie leicht livid verfärbte, bei Druck nicht abblassende, mäßig infiltrierte Flecke (*Nobl*[62]).

Fig 91.

Fungoide Hautwucherungen bei lokalisierter Lymphogranulomatose.

Kiess[84] beschreibt einen Fall, bei dem die ganze linke Gesichtshälfte blaurot verfärbt, derb infiltriert und mit bis halberbsengroßen grauweißen transparenten sagokornartigen Efflorenscenzen durchsetzt war. Auf dem linken Schläfenbein fand sich eine zweipfennigstückgroße, schwarze nekrotische Partie. Außer diesen Veränderungen waren am Rumpf Efflorescenzen wie die oben beschriebenen.

Die Efflorescenzen können auf der Kuppe platzen (*Wirz*). Es entleert sich klares Serum, teilweise mit etwas Blut vermischt. Darnach treten Eindellungen der durchlöcherten Kuppe auf. *Beitzke* beschreibt locheisenartige Hautgeschwüre (zit. nach *Fabian*).

Die Mycosis fungoides, von der *Ziegler* glaubt, daß sie mit der Lymphogranulomatose eine Einheit bildet, ist nach der Ansicht anderer Autoren nicht als identisch mit der Lymphogranulomatose anzusprechen, wenn auch weitgehende Ähnlichkeiten vorhanden sind (*Paltauf*, zit. nach *Polland*[63]). Differentialdiagnostisch wird von *Gödel*[64] das Fehlen der *Sternberg*-Zellen bei der Mycosis fungoides hervorgehoben.

Die Hauterscheinungen können überall auftreten, bevorzugt ist jedoch die obere Körperhälfte.

Die Entwicklung von lymphogranulomatösen Veränderungen in einem Hautgebiet, das vorher unspecifisch erkrankt war, beschreibt *Nobl*: es bestand eine diffuse schmerzhafte, ödematöse, mit Rötung einhergehende Schwellung der oberen rechtsseitigen Körperhälfte zu einer Zeit, als universelle Drüsenschwellung nachweisbar waren. Kurze Zeit nach Besserung der Erscheinungen von seiten der Drüsen und der Haut erfolgte ein Rezidiv mit denselben

Erscheinungen auf der linken Seite. Nach völligem Rückgang dieser offenbar unspecifischen Hautaffektion traten die oben beschriebenen papulösen Veränderungen auf.

Nach *Ehrlich* erkrankt die Haut bei diesen Affektionen infolge der Ubiquität des lymphatischen Gewebes. Nach *Ribbert* bilden sich die Lymphocytenherde in der Haut an Ort und Stelle. Daß neugebildete Lymphocytenherde specifisch erkranken können, beobachtete *Ziegler* bei mesenterialen Lymphdrüsen.

Von anderen Hauterkrankungen muß noch das gelegentliche Vorkommen von Herpes labialis und das vereinzelt beschriebene Auftreten von Herpes zoster erwähnt werden. *Rolleston* berichtet über mehrere Fälle von Herpes zoster. *Pancoast*[65] erklärt sein Vorkommen mit einer Lokalisation der lymphogranulomatösen Knoten in der Nähe der Ganglien.

Primäre Lymphogranulomatose der Haut glaubt *Dössecker*[66] gesehen zu haben.

Hämorrhagien, ausgedehnte wie geringgradige, kommen relativ selten vor.

g) Urogenitalapparat.

Auch die Niere kann specifisch und unspecifisch erkranken.

Brugmann[69] beschreibt einen Fall, bei dem periodisch mit dem Fieber Erscheinungen von seiten der Nieren auftraten, die als nephrotische gedeutet werden mußten. Beim 4. Rezidiv verstarb der Patient unter anurischen und urämischen Erscheinungen. Durch die Sektion wurde beiderseits eine hydronephrotische Schrumpfniere, veranlaßt durch Kompression infolge lymphogranulomatöser Drüsen festgestellt. *Brugmann* nimmt an, daß zunächst Nephritis bestand, während das Ende durch den Druck auf den Ureter herbeigeführt wurde.

Specifische Veränderungen in der Niere beschreiben *Muir* und *Carstar* (zit. nach *Rolleston*). Die rechte Niere war von zahlreichen Knoten durchsetzt. In der linken Niere wurden zwei kleine Knoten gefunden.

Amyloidose der Niere wird vereinzelt beschrieben. Albuminurie ist auch ohne autoptisch nachweisbare Nierenveränderungen in vorgeschrittenen Stadien nicht selten.

Nach *Lehndorff* (zit. nach *Fabian*) wird der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper bei Lymphogranulomatose nicht gefunden. *Galloway* (zit. nach *Rolleston*) fand in einem Fall Polyurie und einen Eiweißkörper, der dem *Bence-Jones*schen in mancher Hinsicht ähnlich war, während er in anderer abwich (genauere Angaben fehlen).

Im Urin können Erythrocyten auftreten. Urobilinurie wird bei Leberbeteiligung häufig gefunden. Hinsichtlich der Diazoreaktion finden sich abweichende Angaben. Bei weiter vorgeschrittenen hochfieberhaften Zuständen scheint sie häufiger zu sein als bei leichten und fieberfreien.

Ureteren und Blase können sowohl selbst lymphogranulomatöse Veränderungen aufweisen, als auch (vgl. oben: *Brugmann*) durch lymphogranulomatöse Tumoren in ihrer Nachbarschaft in Mitleidenschaft gezogen werden.

Nach *Fabian* erkranken in Ausnahmefällen auch Ovarien, Hoden, Nebenhoden lymphogranulomatös. *Schlagenhaufer* beschreibt die Ummauerung der Adnexe durch lymphogranulomatöse Tumoren (zit. nach *Ziegler*). Lymphogranulomatöse Erkrankungen des Uterus erwähnt *Jessup* (zit. nach *Berger*).

h) Nervensystem.

In der Mehrzahl der Fälle dürften die Erscheinungen von seiten des peripheren oder centralen Nervensystems durch Druck auf die entsprechenden Abschnitte zu erklären sein (Granulationsgeschwülste der Dura und des Periosts, Druck durch erkrankte Drüsen). Doch kommen auch specifische Veränderungen in der Substanz des Centralnervensystems und der peripheren Nerven vor.

Epileptiforme Reizerscheinungen sind als Folge eines lymphogranulomatösen Herdes im Gehirn von *Hecker* und *Fischer*[46] sowie von *Holmes* (Diskussionsbemerkung zu *Phaler* und *O'Boyle*) mitgeteilt worden. Facialislähmungen als Folge einer specifischen Erkrankung des Nervus facialis erwähnt *Matthes*[78]. Paraplegien beider Beine und Blasenlähmung beschreibt *Hultén, Weber, F. Parkes*[47]. Häufig findet man die Angabe über neuralgiforme Schmerzen an Armen und Beinen, dumpfe und heftige Schmerzen im Abdomen.

Ziegler erwähnt an den Augen Sehstörungen und Katarakte. Durch Erkrankung der Umgebung kann das Auge selbst der Zerstörung anheimfallen. Auch das Vorkommen von Schwerhörigkeit erwähnt *Ziegler*, während im übrigen lymphogranulomatöse Erkrankung des Gehörorgans selten sein soll.

Das Auftreten von Myelitis und Meningitis soll nach *Rolleston* nur indirekt von der Lymphogranulomatose infolge allgemeiner Schwächung des Patienten abhängig sein.

i) Knochen und Gelenke.

Die Lymphogranulomatose kann Periost, Knochenmark und Knochensubstanz befallen. Die Berichte über Knochen-Lymphogranulomatose sind relativ spärlich. Immerhin hat die Knochenbeteiligung *Ziegler* die Veranlassung gegeben, eine besondere Verlaufsform der Lymphogranulomatose, nämlich den ostitisch-periostitischen Typ anzunehmen. Diese Verlaufsform hat nach *Ziegler* vielfach Beziehungen zu multiplen Myelomen. Insbesondere führt *Ziegler* an, daß periostale Rippentumoren bei manchen Verlaufsformen der Lymphogranulomatose charakteristische Begleiterscheinungen sind. Abgesehen von Sekundärerscheinungen, die durch Kompression, Übergreifen auf anliegende Gewebe und Organe hervorgerufen werden, sind die Beschwerden, die von den Knochenherden ausgehen, gering. *Hultén* erwähnt, daß man bei Lymphogranulomatose der Wirbel hin und wieder Druckempfindlichkeit findet. Mit dem Fehlen der Beschwerden mag es zusammenhängen, daß die Lymphogranulomatose der Knochen noch so relativ selten festgestellt wird. *Assmann*[39] vertritt den Standpunkt, daß die Knochenbeteiligung auch klinisch häufiger festgestellt würde, wenn systematische röntgenologische Untersuchungen des Skelets vorgenommen würden.

Es können bei der Lymphogranulomatose osteoklastische und osteoplastische Prozesse nebeneinander vorkommen, aber der osteoklastische Typ scheint der häufigere zu sein. Röntgenologisch findet man als Ausdruck des letzteren unscharf begrenzte rundliche Aufhellungen von wolkiger Struktur (*Assmann*).

Grossmann und *Weist-Ostborn*[40] beobachteten lymphogranulomatöse Herde von Kleinwalnußgröße in der Beckenschaufel.

Pfahler und *O'Boyle*[43] beschreiben eine destruktive Erkrankung des oberen Teils des linken Sacro-Iliacalgelenks mit einer Schwellung, ähnlich einem kalten Absceß hinter dem linken Trochanter maior. Beide Erscheinungen verschwanden prompt nach Röntgenbestrahlung.

Freund[41] beschreibt ähnliche konsumptive Herde wie *Grossmann* und *Weist-Ostborn* im Kreuzbein. Neben diesen Herden sah er periostale Wucherungen.

Hultén[42] schildert einen Fall von Lymphogranulomatose der Wirbelkörper. Es ließen sich zum Teil diffuse, zum Teil herdförmige osteoklastische und osteoplastische Veränderungen nebeneinander nachweisen. Ein Wirbelkörper zeigte röntgenologisch das Bild des Elfenbeinwirbels (s. Fig. 92, 93, 94).

Hultén hebt gegenüber der Tuberkulose als differentialdiagnostisch wesentlich das Befallensein mehrerer Wirbelkörper und die Schonung der Intervertebralscheiben hervor. Er vergleicht den von ihm geschilderten Zustand mit der Entwicklung von carcinomatösen Herden in den Wirbeln und weist besonders auf das Bild des „Parakanzers" hin. Er hält eine Differentialdiagnose gegenüber dem Carcinom auf Grund des Röntgenbildes nicht für möglich.

Elfenbeinartige Beschaffenheit von Wirbelkörpern und Sklerose der Schädelknochen ist auch bereits von *Hammer*[88] beschrieben worden.

Periostale Infiltrate sind von *Coley, Dickinson, Greenfield* u. a. beobachtet worden.

Die Lymphogranulomatose greift das Skelet vom Knochenmark aus an oder sie geht bei infiltrierendem Wachstum von benachbarten Herden auf den Knochen über.

Berger vertritt den Standpunkt, daß das Knochenmark selten befallen ist. *Rolleston* spricht von 50% Knochenmarksbeteiligung.

Fig. 92.

Elfenbeinwirbel und osteoklastische Prozesse. (Nach *Hultén*.)

Spontanfrakturen bei Lymphogranulomatose der Knochen sind nach *Rolleston* nicht bekannt. *Ziegler* dagegen erwähnt abnorme Brüchigkeit der lymphogranulomatös veränderten Knochen. *Hultén* berichtet in dem oben erwähnten Fall von Zusammenbruch eines der erkrankten Wirbelkörper.

Nach *Rolleston* kommen im Verlauf der Krankheit auch Gelenkergüsse vor. Er erwähnt zwei Fälle: In dem einen war monoartikulär das Knie, in dem anderen waren Ellbogen-, Knie-, Fuß- und Maxillargelenk befallen. Er wirft die Frage auf, ob die Gelenkerkrankungen durch Eiweißkörper, die durch die Röntgenbestrahlung befreit wurden, veranlaßt wird.

k) Lymphogranulomatose anderer Organe und Amyloid.

In kurzer Übersicht soll das Übergreifen auf andere, bisher nicht besprochene Organe hier zusammengestellt werden. Auf das Vorkommen von lymphogranulomatösen Herden in der quergestreiften Muskulatur ist bereits hingewiesen worden.

Mehrfach findet man in der Literatur lymphogranulomatöse Durchsetzung der Brustmuskulatur erwähnt. *Berger* beschreibt einen Fall von Durchbruch durch die Brustmuskulatur und Zerstörung der Brustwand. Aber auch in verschiedenen anderen Muskeln, besonders des Halses, sind granulomatöse Herde beobachtet worden.

Fig. 93.

Osteoklastischer Herd. (Nach *Hultén*.)

Fig. 94.

Osteoplastischer Herd. (Nach *Hultén*.)

Herzmuskulatur (*Schlagenhaufer*) wie Perikard können von der Lymphogranulomatose angegriffen werden. Bei der Beteiligung der Perikards sind Perikarditis serosa und fibrinosa, nach *Ziegler* auch Concretio perikardii beschrieben worden.

Einscheidung und Infiltration der Gefäßwand, sowohl der Venen — auch der großen —, als auch der Arterien sind zur Beobachtung gekommen.

Lubarsch[50] schreibt, daß in einem seiner Fälle das Übergreifen auf die mittleren und kleinen Arterien in der Milz zu Nekrosen und Infarktbildung geführt habe. Auch über das Vorkommen von Endarteriitis obliterans durch Lymphogranulomatose liegen Berichte vor.

Was die klinischen Erscheinungen betrifft, so hängen diese von der Lokalisation der Veränderungen ab.

Lymphogranulomatöse Herde im Pankreas erwähnt *Lubarsch, Hecker* und *Fischer, Martens*[82] u. a. *Lubarsch* vergleicht mit diesem Befund die Veränderungen in den Tränen- und Speicheldrüsen bei *Mikuliczs*cher Krankheit.

Die Amyloidose ist nach *Meyer*[44] keine allzu seltene Erscheinung im Verlauf der Lymphogranulomatose. Zu den von *Meyer* gesammelten 30 Fällen fügt *Schalong*[45] 3 weitere, von denen er einen selbst beobachtet hat, hinzu. Er hebt hervor, daß zwar beide Vorgänge in einem ursächlichen Verhältnis zueinander stehen müßten, daß sie jedoch in ihrer Ausdehnung einander nicht zu entsprechen brauchen. *Meyer* weist mit Recht darauf hin, daß das Vorkommen von Amyloid keinen Rückschluß auf die Ätiologie der Lymphogranulomatose zuläßt. *Fabian* erwähnt die differentialdiagnostische Bedeutung des Amyloids gegenüber der Aleukämie, bei der es nach *Schur* und *Lehndorff* nie gefunden wird.

E. Klinische Verlaufsformen.

I. Allgemeines.

Ganz allgemein unterscheidet man bei der Lymphogranulomatose die akute und die chronische Verlaufsform. Die chronischen Formen teilt *Ziegler* weiterhin ein in die lokalisierte und die generalisierte Lymphogranulomatose. Er unterscheidet fernerhin, je nach dem vorliegenden Sitz der Krankheit, die larvierte oder typhoide Form — mit hauptsächlicher Beteiligung der retroperitonealen Drüsen —, die intestinale und die cutane Form. Er führt an, daß auch die lienale, hepatische, periostale Form abgetrennt werden könnte, doch sei ihr Vorkommen zu vereinzelt, als daß sich ihre Typisierung rechtfertigen ließe.

Die Einteilung nach diesem Prinzip dürfte als die übersichtlichste ihre Berechtigung haben.

Ziegler stellt die larvierte, die intestinale, die cutane Form u. s. w. klassifikatorisch neben die akute bzw. chronische Verlaufsform, und hier wieder neben die lokalisierte und generalisierte. In der Mehrzahl der Fälle dürfte es sich bei diesen Typen um die generalisierte Form mit vorwiegender Beteiligung des einen oder anderen Gebiets handeln. Es erscheint mir deshalb zweckmäßiger, diese Formen unter die generalisierte Form unterzuordnen.

Bei allen Formen sieht man leichte Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, Durchfälle (auch wenn keine specifische Darmbeteiligung vorhanden ist), öfter Hauterscheinungen, insbesondere Pruritus sowie hin und wieder nächtliche Schweißausbrüche. In diesem „Stadium der lokalen Lymphdrüsenerkrankungen“ tritt meist kein Fieber auf. Das rote Blutbild ist normal, das weiße kann bereits Veränderungen zeigen.

Bei Weiterschreiten des Prozesses — nach *Ziegler* zweites Stadium — stellt sich häufig Fieber ein, auch dann, wenn die Progression lediglich zu einer Beteiligung der Drüsen in der Umgebung der primären Affektion führt, also die Erkrankung „lokalisiert“ bleibt, besonders aber bei Generalisation des

Prozesses. Über die Art des Fiebers ist bereits berichtet worden. Im Beginn des Fiebers kann Herpes labialis auftreten. Das weiße und rote Blutbild ist so gut wie stets verändert. Meist besteht Hyperleukocytose und nicht allzu selten in schweren Fällen Leukopenie. Die Besserung in den fieberfreien Perioden ist meist nicht beträchtlich. Anämie und Kachexie nehmen zu, u. zw. um so stärker, je ausgesprochener die Progression des Leidens ist, vermutlich vor allem infolge toxischen Eiweißabbaus. Die Nahrungsaufnahme liegt darnieder, besonders bei specifischer Beteiligung des Magen-Darm-Kanals. Erhebliche Gewichtsstürze kommen vor, die periodisch mit dem rekurrierenden Fieber zusammenfallen können. Allerdings beobachtet man periodische Gewichtsschwankungen auch ohne Fieber. In den fieberfreien Zeiten kann oft Gewichtszunahme, wenn auch mäßigen Grades, festgestellt werden.

Im Urin findet man in den schweren Fällen Eiweiß und inkonstant positive Diazoreaktion.

Treten keine Komplikationen infolge der Lokalisation des Tumors ein, so erfolgt der Tod an Herzschwäche oder den üblichen bei schwerer Entkräftung auftretenden Erkrankungen wie Pneumonie, Pleuritis, Empyem, Erysipel u. s. w. Eine weitere, nicht seltene Komplikation tritt durch das Aufflackern von tuberkulösen Herden ein (Miliartuberkulose, tuberkulöse Meningitis u. s. w. [*Fabian*]).

II. Akuter Verlauf.

Die Dauer der Krankheit schwankt auch in akuten Fällen beträchtlich. So berichtet *Brunner* über eine Verlaufsdauer von 13 Tagen, *Beitzke* von 4 Wochen, *Hirschfeld* und *Isaac* von 6 Wochen, *Harvier* von 4 Monaten, *Weber, Andrewes* von $4^1/_2$ Monaten, *Ziegler* und *Clarke* von 5—6 Monaten. *Hollborn* gibt für die 8 von ihm zusammengestellten akuten Fälle eine durchschnittliche Dauer von $4^1/_2$ Monaten an.

Meist verläuft die Krankheit bei der akuten Form unter Fieber, u. zw. hohem Fieber, starken Schweißausbrüchen, schnell fortschreitender Anämie und Kachexie. Im übrigen sind die Erscheinungen natürlich in hohem Maße von der Lokalisation der Erkrankung abhängig.

Ziegler weist mit Recht darauf hin, daß es sich vermutlich in allen diesen Fällen nicht um eine in beiden Stadien — sowohl dem der Lokalisation als auch dem der Progression — rapid verlaufende Krankheitsform handle, sondern eher um ein abnorm verkürztes zweites Stadium. Der von ihm angeführte Fall von *Brunner,* der scheinbar in 13 Tagen akut tödlich verlief, wies Veränderungen auf, von denen *Ziegler* glaubt, daß sie unmöglich innerhalb dieser Zeit entstanden sein können. Diese Ansicht wird gestützt durch die Tatsache, daß der betreffende Kranke ein Jahr vor dem akuten Schub wegen unklarer Schwäche und Blutarmut in ärztlicher Behandlung gewesen war.

Einen Fall, der innerhalb 2 Monaten tödlich verlief, beschreibt *Hollborn* (verkürzte Wiedergabe):

38jähriger Mann, Anamnese o. B. Patient fühlt sich seit $1^1/_2$ Monaten nicht recht wohl. Er klagt über Nachtschweiße, Schwäche, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Seit etwa 4 Wochen bettlägerig, seit etwa 14 Tagen Zunahme einer schon seit langen Jahren bestehenden Schwerhörigkeit und Auftreten von Fieber.

Befund: Kräftig gebauter Mann in leidlichem Ernährungszustande, schlaffe Muskulatur, Patient macht einen schwerkranken Eindruck. Sensorium klar, Gesichtsfarbe gelblich, Skleren ikterisch. Defektes Gebiß, trockene borkig belegte Zunge, Rachen o. B. Taubeneigroße Drüse in der linken Achselhöhle. An den abhängigen Partien des Thorax Ödeme.

Lunge: Vorn normaler Schall, geringe Verschieblichkeit, vorn rechts unten und seitlich Giemen. Hinten rechts absolute Dämpfung von Mitte der Scapula an. Stimmfremitus abgeschwächt, ebenso Atmung, einiges Giemen; hinten links Dämpfung ca. 1 Hand breit über der Lungengrenze, feuchte Rgs und Giemen.

Herz: o. B. Puls regelmäßig, beschleunigt.

Abdomen: Meteoristisch aufgetrieben, gespannt, nirgends Druckschmerz. Leber und Milz nicht palpabel.

Extremitäten: An den Malleolen beiderseits mäßige Ödeme.

Nervensystem: o. B.

Urin: Gallenfarbstoff (+).

*Wassermann*sche Reaktion: negativ.

Temperatur: Remittierendes Fieber (zwischen 38 und 40°).

Therapie: Digitalis, Karlsbader Salz.

Blutbild 11. Februar 1914: Hb 45%; Erythrocyten 2·8%; Leukocyten 2600; Neutrophile 84%; Lymphocyten 13% ; Monocyten 3%.

Augenhintergrund: Stark gefüllte Venen, Papille nasal verwaschen, Hintergrundsvenen in der Papille am unteren Rand stärker gefüllt. Zwischendurch einige streifenförmige Blutungen. Auffallend dunkle Makula.

Probepunktion hinten rechts 10 cm^3 hellgelbliche Flüssigkeit.

Trommelfell: Beiderseits trübe, blaß, reflexlos.

Lumbalpunktion: Druck 150 *mm,* Nonne (+), Pandy (—). Keine Zellvermehrung.

Thoraxdurchleuchtung: An beiden Hili starke Schatten, besonders links ein Konvolut über bohnengroßer Schatten von teilweise starker Intensität. Untere Lungenfelder, besonders rechts, trübe.

Urinbefund: Eiweiß, Ub. und Ubg., Gallenfarbstoff (+).

Sediment: Leuk. (+), Epithelien (+), hyaline Cylinder vereinzelt.

Sektionsbefund: Granulomatose der axillaren, perigastrischen, retroperitonealen, trachealen Lymphdrüsen, der Milz, Leber, Knochen. Verkalkung der bronchialen Lymphdrüsen. Ikterus. Anämie. Geringe fettige Degeneration des Herzens und geringe Erweiterung. Lobuläre Pneumonie. Bronchitis. Hydrothorax. Hydroperikard. Lungenödem.

III. Chronische Form.

In bei weitem der Mehrzahl der Fälle sehen wir einen chronischen Krankheitsverlauf. In der Zusammenstellung von *Hollborn,* die sich auf 38 an der Leipziger Medizinischen Klinik beobachtete Fälle von Lymphogranulomatose stützt, sind 8 akut und 30 chronisch verlaufene Fälle angeführt. Der Prozentsatz der akuten Fälle scheint hier noch besonders hoch zu sein.

1. Lokalisierte Form.

An Stelle der Generalisation tritt bei den „lokalisierten" Drüsentumoren im zweiten Stadium der Erkrankung eine Größenzunahme der Tumoren und ein Übergreifen auf die direkt benachbarten Drüsen auf. Die Tumoren können beträchtliche Größe erreichen, auch auf die Nachbargebiete, einschließlich der Haut durch infiltrierendes Wachstum übergreifen. Dieser Krankheitsform begegnet man vorwiegend bei älteren Personen.

Meist tritt Leukocytose und in späterer Zeit Temperatur auf. Beides kann fehlen.

Relativ häufig sieht man die lokalisierten Tumoren am Hals und im Mediastinum. Etwas seltener scheinen sie im Abdomen vorzukommen. Hierher zu rechnen ist auch die auf die Milz beschränkte Lymphogranulomatose. Einen Fall von isolierter Haut-Lymphogranulomatose glaubt *Dössekker* gesehen zu haben.

Die Erscheinungen, die die Tumoren durch Druck und durch Übergreifen des specifischen Granulationsgewebes auf die Nachbarorgane machen können, sind vielgestaltig. Im Abdomen können sie Stenoseerscheinungen, bei Druck auf den Choledochus Ikterus, auf den Ureter Hydronephrose mit entsprechenden weiteren Veränderungen, bei Druck auf die Pfortader Ascites, auf die Vena cava Ascites und Ödeme, auf den Lymphgang chylösen Ascites hervorrufen. Mannigfaltiger wird das Bild, wenn das Granulationsgewebe infiltrierend übergreift.

Die Mediastinaltumoren, die sich meist in der Thymus oder im Thymusrest entwickeln, machen die üblichen Erscheinungen des raumbeengenden Tumors: Venenstauung auf der Brust, Schluckbeschwerden durch Druck auf den Oesophagus, Stenose der Trachea und Bronchien, Recurrenslähmung, chylöse Ergüsse, Stauungstranssudate; beim Übergreifen auf das Lungengewebe und die Pleuren Bronchitis mit eitrigem und sanguinolentem Sputum, Pleuraexsudate; beim Übergreifen auf das Perikard Perikarditis u. s. w.

Weber und *Ledingham* beobachteten Trommelschlägelfinger mit Osteoarthropathie. Auf das Vorkommen einer Polycythämie bei Mediastinaltumoren weist *Naegeli* hin (s. o.).

Die Erscheinungen bei Lokalisationen am Hals sind in erster Linie Verdrängungserscheinungen. Lymphstauung am Kopf ist beobachtet worden. Lethargische Zustände können die Folge sein.

Bei Lokalisation der Drüsentumoren im Lymphabflußgebiet der Extremitäten kommen Ödeme vor.

Druck auf die Nerven kann heftige Neuralgien veranlassen.

Die Krankheit kann entsprechend der Lokalisation unter den mannigfaltigsten Erscheinungen zum Tode führen. Sie kann aber auch nach mehr oder weniger langer Zeit der Lokalisation in die generalisierte Form übergehen.

(Fall von *Hollborn*.) Georg M., 6 Jahre alt.

Vorgeschichte: Familienanamnese: o. B. Außer Grippe nie krank gewesen. Seit 2. Lebensjahr besteht eine Geschwulst in der linken Halsregion, die immer mehr zunimmt und seit 1 Jahr immer mehr gewachsen ist. Keine Beschwerden.

Befund am 25. August 1927: Guter Ernährungszustand, sichtbare Schleimhäute gut durchblutet.

Drüsen: An der linken hinteren Halsseite entlang dem Hinterrand des M. sternocl. findet sich ein scharf umgrenzter Tumor. Die Haut darüber ist verschieblich, nicht entzündlich. Der Tumor ist auf der Unterlage verschieblich und besteht aus zahlreichen, bis pflaumengroßen, glatten, gegeneinander verschieblichen, ziemlich derben Knoten.

Lungen, Herz, Abdomen: o. B. Leber und Milz nicht vergrößert.

Extremitäten, Nervensystem, Urin: o. B.

Wassermann-Reaktion: negativ.

Temperatur: normal, nur an 3 Tagen Fieber bis 40°.

Therapie: Röntgenbestrahlungen. Liq. Kal. arsenic.

Blutbild 20. September: Hb 68%; Erythrocyten 5·0 M. Leukocyten 6800; Segm. und Stab. 35%; Monoc. 0; Eosinophile 4%, Lymphocyten 60%, Basophile 1%.

Verlauf 30. August: Der mikroskopische Befund einer aus der unteren Tumorpartie exstirpierten Drüse ergibt Lymphogranulomatose im Frühstadium.

18. September: Patient ist beschwerdefrei. An der rechten Halsseite sind kleine, derbe Drüsen zu fühlen.

23. September: Die Drüsenschwellung links hat etwas abgenommen. Subjektives Befinden unverändert.

27. September: Temperatur bis 39°. Patient ist müde und abgespannt. Rachenschleimhäute leicht gerötet.

29. September: Temperatur normal, Wohlbefinden.

Röntgenbefund: Hili nicht verbreitert, an beiden Hili, rechts mehr als links, einige kleine schattenintensive Flecken. Linkes Spitzenfeld leicht diffus getrübt, ohne Herdschatten.

3. Oktober: Plötzlicher Temperaturanstieg auf 40°. Innerhalb kurzer Zeit Abfall zur Norm. Patient hat keine Beschwerden.

7. Oktober: Wohlbefinden, Drüsen am Hals etwas verkleinert, Entlassung auf Wunsch.

2. Generalisierte Form.

Die generalisierte Form findet sich vorwiegend, jedoch nicht ausschließlich, im jugendlichen Alter. Ihre hauptsächliche Lokalisation, die für bestimmte Verlaufsformen charakteristisch zu sein scheint, hat zu der Ausarbeitung der oben erwähnten Typen geführt.

Fig. 95.

Generalisierte Form der Lymphogranulomatose (Ascites). (Nach *Strumpell* u. *Seyfarth.*)

Ernährungsstörungen, Anämie, zunehmende Kachexie treten mehr und mehr in die Erscheinung. Pruritus und pruriginöse Exantheme treten auf, Pigmentierungen werden beobachtet. Remittierendes, kontinuierliches und rekurrierendes Fieber, nächtliche Schweißausbrüche schwächen den Patienten. Die Appetitlosigkeit nimmt zu. Schließlich tritt unter zunehmender Kachexie der Tod infolge Herzschwäche ein, wenn nicht sekundäre Komplikationen das Bild beherrschen.

a) Die larvierte oder typhoide Form.

In der Mehrzahl der Fälle bleibt die Erkrankung auf die retroperitonealen Drüsen beschränkt, manchmal unter Mitbeteiligung mesenterialer und periportaler Drüsen. Seltener findet man bei dieser Form auch an anderen Stellen Drüsentumoren.

Die Klagen, die den Patienten zum Arzt führen, sind meist: zunehmende Schwäche, Appetitlosigkeit, unregelmäßig auftretende Durchfälle, hin und wieder Hautjucken, herumziehende Schmerzen im Leib. Unregelmäßiges, vor allem rekurrierendes Fieber wird als typisch angegeben. Bald tritt Milz- und oft Lebervergrößerung auf. Häufig sind dies die einzigen klinisch nachweisbaren Organveränderungen. Nach und nach nehmen die Erscheinungen zu. Gewichts-

verlust erheblicheren Grades in den Fieberattacken tritt ein. Die Kachexie schreitet schnell fort. Fieberfreie Zeiten verschieden langer Dauer wechseln mit Fieberattacken ab. 20—30 und mehr Attacken sind beobachtet worden. Aber auch nach einigen wenigen Attacken kommt der tödliche Ausgang vor. Das Blutbild, das anfänglich Leukocytose zeigte, geht mit zunehmender Kachexie in ein leukopenisches über. Roseolaähnliches Exanthem kann auftreten. Oft begegnet man relativer Pulsverlangsamung.

(Fall von *Hollborn.*) F. H., 25 Jahre alt, nie ernstlich krank gewesen. Juli 1926 Erkrankung mit allgemeiner Schwäche, Durchfällen, die mit hartnäckiger Verstopfung wechselten, Nachtschweißen, Erbrechen. Fieberperioden wechselten mit Zeiten besseren Befindens ab.

Befund 15. Oktober 1926: Asthenischer Habitus, guter Ernährungszustand, blasse Gesichtsfarbe, außer einer perkutorisch feststellbaren Milzvergrößerung klinisch kein pathologischer Befund.

Temperatur: Anfangs *Ebstein*sches Rückfallfieber, das in remittierendes Fieber überging, dann normal.

Therapie: Röntgenbestrahlung.

Verlauf: In ziemlich regelmäßigen Abständen traten nach 7 fieberfreien Tagen Temperatursteigerungen auf, die 5 Tage anhielten und mit starken Schweißen und Verstopfungen einhergingen. In den fieberfreien Zeiten Wohlbefinden, jedoch allgemeine Mattigkeit.

Blutuntersuchung: Leukopenie, sekundäre Anämie.

Differentialblutbild (durchschnittlich): Neutrophile 45%, darunter 5—10% stabkernige; Eosinophile 2%; Monocyten 10%; Lymphocyten 43%.

Agglutination auf Typhus und Paratyphus negativ. Ebenso Untersuchungen auf Malariaplasmodien und Recurrensspirochäten. Nach $^1/_4$ Jahr traten erbsengroße Lymphdrüsen in beiden Inquinalbeugen und kurz darauf an der linken Halsseite auf. Die histologische Untersuchung einer exstirpierten Drüse ergab Lymphogranulomatose. Nach Röntgenbestrahlung Rückgang der Lymphknotenschwellungen und Verschwinden des Fiebers. Nach $^1/_2$ Jahr trotz mehrfacher ambulatorischer Bestrahlung Rezidiv, unregelmäßige Fiebersteigerungen.

Ziegler trennt weiterhin

b) die intestinale Form

ab. Um Wiederholungen zu vermeiden, wird auf die Zusammenstellung im Abschnitt Abdominalorgane verwiesen. Hier ist nur noch hinzuzufügen, daß auch *Ziegler* zwischen der tumorartigen und ulcerösen Form unterscheidet, und daß er der letzteren einen im allgemeinen bösartigeren uud stürmischeren Verlauf zuschreibt. Remittierendes Fieber ist meist vorhanden. Sowohl Leukocytosen als auch Leukopenien, gelegentlich mit Eosinophilie, kommen vor.

In folgendem gebe ich auszugsweise einen Fall von Magenlymphogranulomatose wieder, wie ihn *Thiemer* beschrieben hat.

Mann, 40 Jahre alt. Vor 9 Jahren angeblich Ulcus ventriculi, seither keine Verdauungsbeschwerden. Seit 18 Tagen Druckgefühl in der Magengegend nach Nahrungsaufnahme. Häufig starke ziehende Schmerzen und Erbrechen. Im Erbrochenen einige Male hellrotes Blut. Kein Nüchternschmerz, Appetit gut, besonders auf saure Speisen. Zuletzt aus Furcht vor Erbrechen wenig gegessen. Seit Beginn der Beschwerden starke Gewichtsabnahme, Stuhl regelmäßig.

Auszug aus dem Befund: Keine Drüsen, keine Vergrößerung von Leber und Milz, ungefähr 2 Querfingerbreit oberhalb des Nabels etwas nach links taubeneigroße glatte verschiebbare Resistenz.

Magenausheberung nüchtern: 200 cm^3 Inhalt, darunter Speisen, die der Kranke vor 3 Tagen zu sich genommen hat. Freie HCl fehlt, Milchsäure reichlich, mikroskopisch massen-

haft Milchsäurestäbchen und viel Hefe. Nach Probefrühstück 600 cm^3 bräunlicher Mageninhalt, HCl-Defizit 16, Gesamt-A. 27. Mikroskopisch Speisereste, Fetttröpfchen, massenhaft Stäbchen, Hefe. Keine roten Blutkörperchen. Benzidinproben im Stuhl negativ.

Röntgenbefund: Plumpe, sackförmige Magenform, mäßige Ptose, hohe Succusschicht, Pylorus spitz verzogen, scharf abgegrenzt. Trotz guter Peristaltik keine Breiaustreibung erkennbar.

1 Stunde p. c. schalenförmiger Magenrest, Peristaltik erlahmt, Pylorus ausgezogen, glatte Konturen.

6 Stunden p. c. 3 Querfinger hoher breitschalenförmiger Magenrest, der übrige Teil im Ileum und Anfangsteil des Colon ascendens.

24 Stunden p. c. Magen unverändert, Dünndarm leer, Brei im Colon ascendens und descendens. Colon transversum teilweise gefüllt.

Auf Grund dieses Befundes wurde Pylorusstenose (Ulcus oder Carcinom) angenommen. Typische Resektion nach Billroth I.

Das histologische Präparat ergab Lymphogranulomatose.

Auf die anderen von *Ziegler* aufgestellten Typen wurde bereits hingewiesen. Es sind dies der periostitisch-ostitische, splenomegale, der *Mikulicz*sche Typ, die Form des Mediastinaltumors.

F. Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Differentialdiagnose der voll ausgebildeten generalisierten Krankheitsform wird, sofern periphere Drüsenvergrößerungen nachweisbar sind, kaum Schwierigkeiten begegnen. Andererseits kann die Diagnose, wenn peripher keine Drüsenveränderungen vorhanden sind, schwierig, ja unmöglich sein. Konstant sind nur die Drüsentumoren. Häufig besteht Milzvergrößerung und Fieber, Pruritus und Hyperleukocytose. Alle anderen Erscheinungen können nur im Zusammenhang differentialdiagnostisch Verwendung finden.

Die Differentialdiagnose gegenüber leukämischen und aleukämischen Lymphadenosen dürfte in der Mehrzahl der Fälle durch die hämatologische Untersuchung zu stellen sein. Ganz generell kann dasselbe mit gewissen Einschränkungen für luetische und tuberkulöse Lymphome gesagt werden. Lues wird sich meist außer durch das Blutbild durch die Anamnese, die *Wassermann*sche Reaktion und eventuell durch die antiluetische Behandlung ausschließen lassen. Auch sind die luetischen Drüsen meist deutlicher voneinander zu trennen als die lymphogranulomatösen. Es muß allerdings auf die Möglichkeit der Kombination von Lymphogranulomatose und Lues hingewiesen werden.

Bei Verdacht auf tuberkulöse Lymphome wird man zur Klärung in den reinen Fällen von Lymphogranulomatose mit Erfolg die Tuberkulinreaktion und die hämatologische Untersuchung verwerten können. Nach *V. Schilling* spricht die relative Lymphocytose mit größerer Wahrscheinlichkeit für tuberkulöse und luetische Granulome und gegen die echte Lymphogranulomatose. Selten findet man nach *Schilling* beim tuberkulösen Granulom dauernd neutrophile jugendliche Hyperleukocytose.

Nach *Bastai* besteht bei der Lymphogranulomatose meist Tuberkulinanergie. Diese Tuberkulinunempfindlichkeit kann mit gewissen Einschränkungen als differenzierendes Symptom gelten. Es muß jedoch stets daran gedacht werden, daß bei Lymphogranulomatose die Tuberkulinreaktion auch einmal positiv und

in einigen seltenen, schnell fortschreitenden Fällen von Drüsentuberkulose negativ sein kann.

Große Schwierigkeiten macht die Abgrenzung gegenüber dem Lymphosarkom. Der Blutbefund kann mit dem bei der Lymphogranulomatose völlig identisch sein. Temperaturen pflegen allerdings bei Lymphosarkomatose, wenn sie überhaupt vorhanden sind, gering zu sein. Dieselbe Möglichkeit besteht aber auch bei der Lymphogranulomatose. Auch Milzvergrößerung kommt bei der Lymphosarkomatose vor.

Als diagnostisch verwertbar hat *Chon* (zit. nach *Philippides*[73]) die Reaktionsart der Tumoren auf Röntgenbestrahlung angegeben: Gehen die Tumoren auf die Bestrahlung hin in ganz kurzer Zeit auffallend rasch zurück, so spricht dies im allgemeinen stark gegen Lymphogranulomatose und für Lymphosarkomatose. Dieselbe Ansicht vertreten *Czepa, Holzknecht, Wetterer* und *Simons*. Die lymphogranulomatösen Tumoren reagieren ihrerseits besser als die tuberkulösen auf Bestrahlung und, wie gesagt, weniger gut als die lymphosarkomatösen und leukämischen Tumoren. Tuberkulöse Drüsentumoren brauchen manchmal Wochen bis zur Rückbildung. Allerdings kann auch das solitäre Lymphosarkom des Mediastinums manchmal sehr hartnäckig der Bestrahlung widerstehen und andererseits die Lymphogranulomatose schnelle Rückbildung auf Bestrahlung zeigen. Das Symptom ist also nur eingeschränkt differentialdiagnostisch zu verwerten.

Naegeli hebt weiterhin als verwertbar hervor, daß die lymphogranulomatösen Tumoren im Gegensatz zu den lymphosarkomatösen und leukämischen auf Bestrahlung nicht völlig verschwinden.

Im Beginn kann bei cervicaler Lokalisation der lymphogranulomatösen Drüsentumoren das branchiogene Carcinom differentialdiagnostisch in Frage kommen. Bei geringer Entwicklung muß zur Trennung die Probeexcision herangezogen werden.

Nicht zu identifizieren mit der Lymphogranulomatose ist die Lymphogranulomatosis inguinalis. Die Drüsen sind bei dieser Krankheit, die wahrscheinlich identisch ist mit den „klimatischen Bubonen", zu einem knolligen Paket verklebt, die Haut darüber wird adhärent; sie nimmt einen entzündlich-rötlichen, später mehr bläulich-rötlichen und endlich mehr ins bräunliche gehenden Farbton an. Bei Fortschreiten des Prozesses kann es nach Einschmelzung des veränderten Gewebes zur Resorption und auch zur Fistelbildung kommen (*Frei*[87]).

Die Milzvergrößerung ist bei der Lymphogranulomatose in der Regel nicht so hochgradig, wie bei der myeloischen Leukämie. Immerhin kann die Milz auch bei der Lymphogranulomatose bis zum Nabel reichen. Abgesehen von den leukämischen bzw. aleukämischen und lymphosarkomatösen Milzvergrößerungen, auf deren Differentialdiagnose oben eingegangen wurde, kommt die Milztuberkulose differentialdiagnostisch in Frage. Das Blutbild bei der letzteren ist normal oder mäßig anämisch (*Matthes* erwähnt das Vorkommen von Polycythämie bei Milztuberkulose). Fieber tritt bei ihr meist erst spät ein. Zur Differentialdiagnose kann auch hier die Tuberkulinprobe herangezogen werden. Bei positivem Ausfall nimmt die Größe der Milz zu und es treten Schmerzen auf.

Die Differentialdiagnose gegenüber Malaria ist durch das Blutbild und den Nachweis der Plasmodien zu stellen, in gleicher Weise gegenüber Recurrens durch den Nachweis der Spirochäten. Auch gegenüber Kala-Azar entscheidet der Nachweis der Parasiten — bei Kala-Azar ist der Milztumor meist beträchtlicher —, gegenüber Banti Blutbild und Verlauf.

Die röntgenologische Trennung der lymphogranulomatösen von den tuberkulösen, leukämischen und sarkomatösen Drüsen des Thorax ist unmöglich. Die Bildung solcher Tumoren durch tuberkulöse Drüsen ist allerdings selten. Die klinischen Erscheinungen sind ganz allgemein die der Verdrängung und Kompression. Im Röntgenbild sieht man nach *Assmann* dichte Schatten mit bogig gekerbten Konturen in der Hilusgegend und ebenso begrenzte Verbreiterung des Mediastinalschattens. Auch die röntgenologische Abtrennung vom Aortenaneurysma kann Schwierigkeiten bereiten. Zur Trennung der Drüsentumoren muß auf das oben allgemein für die lymphatischen Erkrankungen Gesagte hingewiesen werden.

Die lymphogranulomatösen Veränderungen im Lungengewebe treten als herdförmige Wucherungen auf. Das Röntgenbild zeigt rundliche, bisweilen durch Zusammenfallen der einzelnen Herde konfluierende Schatten. Bei dichter Aussaat kann eine allgemeine Trübung des Lungenfeldes auftreten.

Nach *Wierig* sind die Granulomknoten von den produktiv-indurierenden Veränderungen bei Lungentuberkulose nicht leicht zu unterscheiden.

Forschbach vertritt die Ansicht, daß die Dissemination kleiner Herde über die Lungen bei der lymphatischen Leukämie oder Aleukämie seltener ist als bei der Lymphogranulomatose.

Nach *Kuznitzky* sind die Lungenveränderungen ähnlich denen beim *Boeck*schen Sarkoid: Die Lungenspitzen sind frei, die Lungenfelder sind durch Bildung knötchenförmiger Stränge verschleiert und der Hilusschatten ist erheblich verbreitert. Die Erscheinungen sind nicht immer in gleicher Weise ausgeprägt. Bald überwiegt die Verschleierung der Lungenfelder, bald die Verbreiterung des Hilus.

Die specifischen lymphogranulomatösen Veränderungen des Magen- und Darmkanals können, wie bereits gesagt, sowohl ulcerative als auch tumorhafte Prozesse sein. Sind sonst keine Veränderungen nachweisbar — Drüsentumoren, peripher oder im Mediastinum, Milzvergrößerungen und so fort — so ist die Abgrenzung von carcinomatösen Prozessen des Magen- und Darmkanals, vom Ulcus ventriculi, von Lues ventriculi, von tuberkulösen Geschwüren schwierig und oft unmöglich.

Kaznelson[75] beschreibt einen röntgenologisch untersuchten Fall von Lymphogranulomatose mit folgenden Worten: „Der Pyloruskanal ist etwas exzentrisch gelagert und verändert. Er zeigt andauernd Füllung. Man sieht an seiner kleinen Kurvaturseite eine knopfartige Vorwölbung (Nische), die anscheinend noch dem diesseitigen Pylorusanteil angehört, denn der Bulbus selbst zeigt Dreiecksform, die nur relativ klein ist". Nach 8 Tagen war an der Stelle der Nische eine etwas breitere Vorwölbung der Kontur sichtbar. Deshalb wurden Zweifel an der Benignität gehegt.

Steindl beschreibt einen Fall von Magenlymphogranulomatose, bei dem röntgenologisch ein circulärer Füllungsdefekt der Pars pylorica, aber keine Ventrikeldilatation zu erkennen war. Es erfolgte rasche Entleerung. Interessant ist, daß das Blutbild in diesem Fall nach Resektion des Tumors Verminderung der leukocytären und Zunahme der lymphocytären Elemente zeigte.

Nach *Junghagen*[76] muß an Lymphogranulomatose des Magens gedacht werden, wenn mehrere große Ulcerationen mit ausgebreiteter Infiltration und besonders atypisch gelagerte Nischen vorhanden sind und trotz streng konservativer Behandlung Progression festzustellen ist.

Junghagen glaubt folgende differentialdiagnostisch wichtige Angaben machen zu können: Die Motilität bleibt, wenn auch stark eingeschränkt, bestehen, wenn die Muscularis nicht oder nur wenig angegriffen ist. Dabei ist an der Lokalisationsstelle starke Schrumpfung im Quermagen. Dies zusammen, mit auffallender Schärfe des manschettenförmig in ziemlich großer Ausdehnung stenosierten Gebiets, betrachtet er als specifisch für dieses Stadium.

Im übrigen dürfte zur Abgrenzung stets die *Wassermann*sche Reaktion notwendig und die Laparotomie kaum je zu umgehen sein. Bei Ablehnung der Laparotomie kann der Erfolg der Röntgenbestrahlung diagnostischen Aufschluß geben.

Unspecifische Störungen von seiten des Magen- und Darm-Kanals können als Frühsymptom eine diagnostische Rolle spielen. Auf ihre Erscheinungen ist bereits im Abschnitt Abdominalorgane eingegangen worden.

Die röntgenologisch nachweisbaren Knochenveränderungen, sowohl die osteoklastischen als auch die osteoplastischen kommen differentialdiagnostisch gegenüber carcinomatösen in Frage. Ihre Abtrennung auf Grund des Röntgenbildes ist unmöglich. Als differentialdiagnostisch wichtig gegenüber der Tuberkulose führt *Hultén* das Befallensein mehrerer Wirbelkörper und die Feststellung, daß bei der Lymphogranulomatose die Intervertebralscheiben erhalten bleiben, an.

Pruritus und andere unspecifische Hauterscheinungen geben als Frühsymptom einen Hinweis auf die Diagnose ab. Es ist bemerkenswert, daß der Pruritus nach erfolgreicher Bestrahlung der Tumoren verschwindet. Pigmentationen können ebenfalls als diagnostischer Fingerzeig gelten. Alle diese Erscheinungen sind jedoch inkonstant. Ihr Fehlen spricht also nicht gegen Lymphogranulomatose.

Große differentialdiagnostische Schwierigkeiten können vor allem bei der larvierten oder typhoiden Form der Lymphogranulomatose gegenüber der kryptogenetischen Sepsis, der Endokarditis lenta, der Miliartuberkulose, dem rezidivierenden Typhus, der Periarteriitis nodosa erwachsen. In der Mehrzahl der angeführten Fälle wird die Diagnose in erster Linie per exclusionem zu stellen sein, u. zw. durch den Nachweis der etwaigen Keime, durch serologische Reaktionen und das Differentialblutbild. Die Periarteriitis nodosa kann allerdings nur durch den Nachweis der Knötchen an den peripheren Arterien ausgeschlossen werden.

Auf die differentialdiagnostische Bedeutung des Blutbildes wurde schon verschiedentlich hingewiesen. Meist besteht eine mäßige Hyperleukocytose und oft eine geringe Eosinophilie. Die Lymphocytenzahlen sind in den chronischen Fällen so gut wie konstant absolut und relativ vermindert. In vorgeschrittenem Stadium, insbesondere bei der larvierten Form, ist die Leukopenie häufig.

Nach *Naegeli* ist differentialdiagnostisch gegenüber dem infektiösen Granulom wesentlich, daß bei der Lymphogranulomatose keine eosinophilen Myelocyten und fast keine Mastzellen vorkommen.

Fig. 1

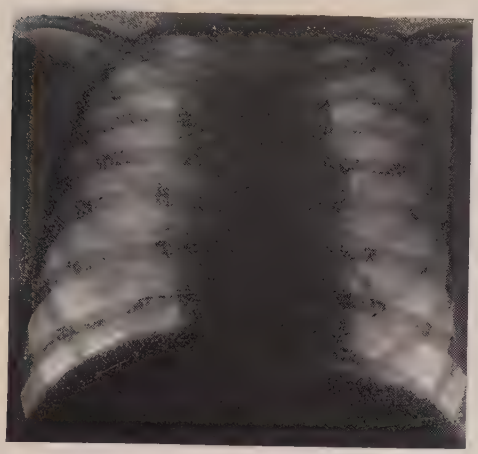


Fig. 2.

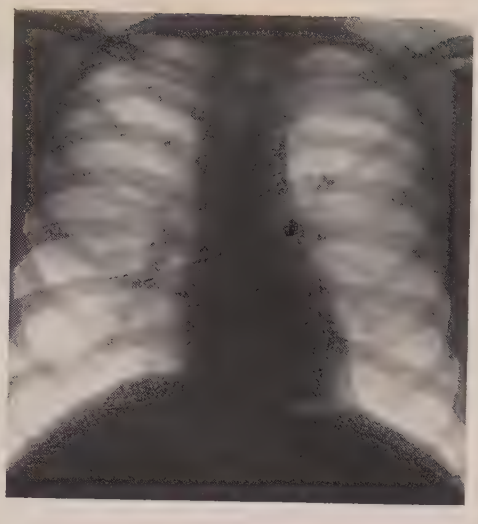


Fig. 3.

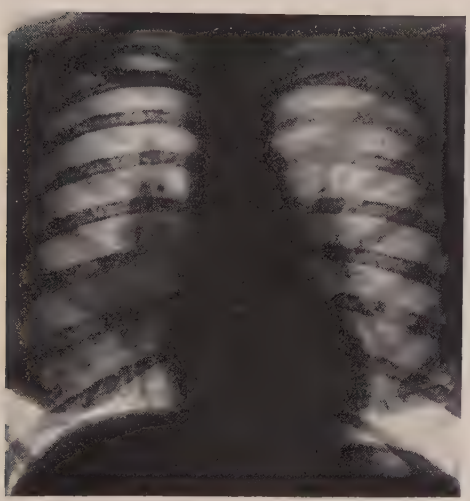


Fig. 4.

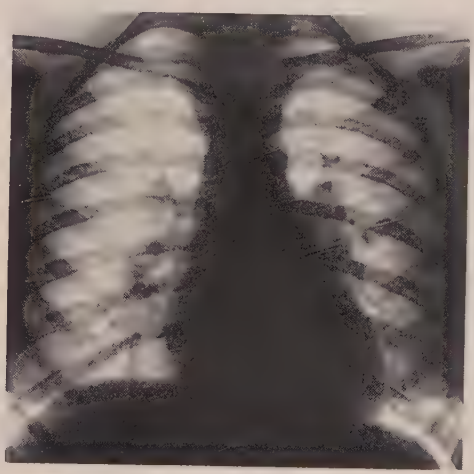


Fig. 5.

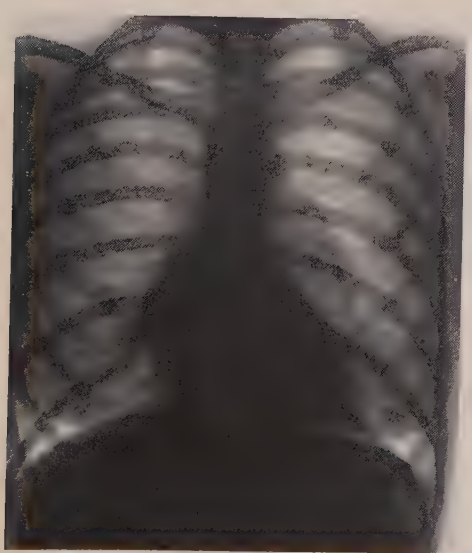
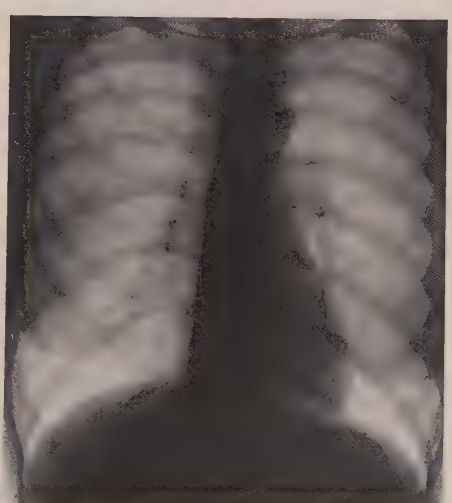


Fig. 6.



Drei Fälle von Lymphogranulomatose des Mediastinums und der Lunge vor und nach Röntgenbestrahlung.

Die Diazoreaktion ist inkonstant und daher nicht diagnostisch verwertbar.

Wenn die Möglichkeit gegeben ist, so muß die Probeexstirpation vorgenommen werden. Technische Schwierigkeiten kann der leicht in Lokalanästhesie vorzunehmende Eingriff nicht machen. Unangenehme Folgen, etwa eine Propagation des Prozesses, sind nicht zu erwarten, auch dann nicht, wenn es sich nicht um lymphogranulomatöse, sondern um lymphosarkomatöse Drüsen handelt. Die Untersuchung der Drüse sichert die Diagnose. Es empfiehlt sich, bei negativem Ausfall der Untersuchung eine zweite Exstirpation vorzunehmen. Manche Fälle lassen sich so noch als lymphogranulomatöse nachweisen.

G. Prognose.

Soweit unsere heutigen Kenntnisse reichen, führt die Lymphogranulomatose stets zum Tod. *Ziegler* gibt an, daß die Krankheitsdauer im Mittel zwei Jahre betrage. Doch sind auch Fälle von 8—10jähriger Krankheitsdauer beschrieben worden. „Protrahierter" Verlauf von 11 Jahren Dauer wird von *Wierig*[67] erwähnt. Anderseits wird von *Brunner*[68] ein akuter Fall mit 13tägiger Verlaufsdauer beschrieben.

Die Therapie, soweit es die Röntgenbestrahlung betrifft, vermag wahrscheinlich lebensverlängernd zu wirken. Sicher erhält sie länger die Arbeitsfähigkeit. Daß erhebliche Verlängerungen der Lebensdauer vorkommen, lehrt ein Fall, den *Assmann* beobachtete: eine Frau, die Mediastinaltumoren hatte, ist seit 8 Jahren voll arbeitsfähig.

Als besonders bösartig wird die retroperitoneale Lokalisation angesehen.

Ein schnellerer Verlauf bei ausgedehnten Darmgeschwüren findet in erster Linie durch Inanition seine Erklärung.

Im übrigen gibt es keine besonderen Anzeichen, die einen Rückschluß auf die Dauer des Prozesses zuließen.

Was das Verhältnis der Lymphogranulomatose zu anderen Krankheiten betrifft, so ist es wahrscheinlich, daß eine Tuberkulose durch sie aufflackern kann. Miliartuberkulose, tuberkulöse Gehirnhautentzündung im Verlauf der Lymphogranulomatose sind beschrieben worden. Ob andererseits die Lymphogranulomatose selbst infolge einer zweiten Krankheit, wie etwa Tuberkulose oder Lues, schneller verläuft, darüber liegen keine verwertbaren Beobachtungen vor.

Eine besonders ungünstige Prognose hat nach *Voorhoeve* wegen der Behandlungsschwierigkeiten die Lymphogranulomatose bei Lungenlokalisation, bei Lokalisation in den Abdominaldrüsen, bei Pleuraexsudaten und bei komplizierender Lymphdrüsentuberkulose.

H. Therapie.

Seit der Publikation *Senns* und den Untersuchungen *Heineckes* wird die Lymphogranulomatose vorwiegend mit Röntgenstrahlen behandelt.

Es ist zweifellos, daß wir in chronischen Fällen fast stets nach der ersten Bestrahlung einen Rückgang der Tumoren sehen. Leider aber sind die Erfolge nicht von Dauer. Bei den folgenden Rezidiven wird der Bestrahlungserfolg zunehmend geringer. Die durchschnittliche Lebensdauer in den Fällen von *Brug-*

mann[69] betrug von Beginn der Behandlung an gerechnet $2^1/_2$ Jahre, die Rezidivfreiheit schwankte zwischen 1 und 36 Monaten; sie betrug im Mittel 7 Monate. *Chaoul-Lange*[70] berechnet eine Rezidivfreiheit von 7 Monaten bis 3 Jahren. *Klewitz-Lullies*[71] eine durchschnittliche Rezidivfreiheit von 7—9 Wochen.

Die Mehrzahl der Autoren vertritt den Standpunkt, daß die Röntgentherapie lebensverlängernd wirkt. Auch *Voorhoeve*[72] glaubt auf Grund außerordentlich sorgfältig durchgeführter statistischer Zusammenstellungen, daß die Röntgentherapie eine lebensverlängernde Behandlungsweise ist. Andere bestreiten allerdings den Erfolg. So teilt *Ziegler* mit, daß der Tod durchschnittlich in der gleichen Zeit wie bei nichtbehandelten Fällen eintritt. Jahrelange Besserung ist nach seiner Ansicht nur bei vorwiegend lokalisierten Tumoren zu erzielen.

Unwirksam scheinen die Röntgenstrahlen bei der akuten Lymphogranulomatose zu sein. *Brugmann* schreibt, daß die Röntgentherapie hierbei gar keinen oder nur einen minimalen Erfolg hat. Die Krankheit schreitet scheinbar unbeeinflußbar weiter fort.

Auch harte Drüsen von bisher nicht bestrahlten chronischen Fällen zeigen sich meist refraktär gegenüber den Röntgenstrahlen. Der Grund ist darin zu suchen, daß die Strahlen zwar auf zellreiches, nicht aber auf stark bindegewebiges Gewebe zerstörend wirken. Hiermit dürfte auch die mangelnde Beeinflußbarkeit der Rezidive zu erklären sein.

Als Gegenindikationen gegen die Bestrahlung nennt *Voorhoeve*: Lungentuberkulose, wenn der Sitz der Lymphogranulomatose im Mediastinum oder in der Lunge ist, multiple Knochenmarksmetastasen und entzündliche Herde um die granulomatösen Veränderungen.

Temperatursteigerungen bei der Bestrahlung verschwinden bald. Sie stellen keine Gegenindikation gegen weitere Bestrahlungen dar. Bleibt die Besserung nach der ersten Bestrahlung aus, so muß nach weiteren, bereits befallenen, aber noch nicht bestrahlten Gebieten gesucht werden. Nach *Voorhoeve* kann die Leukopenie im Gefolge der Bestrahlung hochgradig werden, ohne irreparable Folgen zu hinterlassen.

Das Bestrahlungsschema ist nach *Brugmann* (auf Grund der Erfahrungen der medizinischen Klinik, Leipzig) folgendes: Die Bestrahlungsserie wird in die Länge gezogen, so daß bis zum Abschluß 2—3 Monate vergehen. Innerhalb der Serie wird jeden 2. bis 3. Tag ein neues Feld mit $^1/_2$ HED bestrahlt. Wenn alle Felder diese Dosis erhalten haben, so wird in der gleichen Reihenfolge eine zweite Dosis von $^1/_2$ HED verabfolgt. Die Feldgröße ist je nach der Lokalisation verschieden (10×10, 10×15, 15×15). Neue Serien, eventuell abgekürzt, folgen nach Bedarf, aber nicht früher als nach einem Monat Pause.

Als Grenzen der Röntgenbestrahlung bezeichnet *Brugmann* einerseits Kachexie und Erschöpfung des Organismus, anderseits Rezidive, die nicht mehr auf Bestrahlung reagieren.

Gewarnt wird von *Morawitz* u. a. vor zu großen Röntgendosen. *Czepa* und *Domagk* beschreiben plötzliche Todesfälle durch Erstickung und durch Zerfall der Drüsen infolge Überdosierung.

Radiumbestrahlung wird von einigen Autoren besonders für die oberflächlich gelegenen Drüsen bevorzugt.

Von medikamentösen Mitteln wird neben den Bestrahlungen das Arsen verwendet, u. zw. sowohl innerlich als *Fowler*sche Lösung, *Levikow*-Wasser u. s. w., als auch subcutan. *Ziegler* berichtet, daß nach Arsenmedikation große Tumoren verschwinden und das Allgemeinbefinden sich bessert. Er empfiehlt, das Arsen über längere Zeit verteilt zu geben. *Morawitz* rät stets zunächst einen Versuch mit oraler Applikation zu machen, und erst wenn Störungen von seiten des Magen-Darm-Kanals auftreten, das Arsen subcutan zu geben.

Empfohlen wird weiterhin das Introcid (Jod-Cer-Verbindung). Es wird 3mal wöchentlich in Mengen von 3—10 cm^3 intravenös injiziert, jeweils verdünnt mit derselben Menge destillierten Wassers oder physiologischer Kochsalzlösung.

Wierig empfiehlt stets einen Versuch mit Thorium X zu machen. *Falta* hat davon gute Erfolge gesehen.

Dem Jod schreibt *Fabian* eine günstige Wirkung zu.

Es ist mehrfach versucht worden, isolierte Tumoren operativ anzugehen. Man wird dies in der Mehrzahl der Fälle bei Lokalisationen des Tumors im Magen-Darm-Kanal, schon allein aus diagnostischen Gründen tun. Heilungserfolge sind bisher nicht erzielt worden. Andererseits hat man von der Exstirpation bzw. Resektion nie irgendwelche ungünstige Folgen gesehen.

Die übrigen Erscheinungen, speziell die des Magen-Darm-Kanals, erfordern die übliche symptomatische Behandlung.

Für alle Fälle dürfte sich allgemein roborierende Diät, auch Höhensonne und Solbäder empfehlen.

Literatur: [1] *Hodgkin,* Med. chir. Transact. **1832**, XVII, S. 68. — [2] *Cohnheim,* Virchows A. **1865**, XXXIII, S. 451. — [3] *Kundrat,* Wr. kl. Woch. **1893**, S. 311. — [4] *Paltauf,* Erg. d. Path. **1896**, 3. Jahrg., S. 652. — [5] *Sternberg,* Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose. Wien **1905**. — [6] *Benda,* Verh. d. D. path. Ges. S. 123. Berlin **1904**. — [7] *Ziegler,* Erg. d. inn. Med. **1927**, XXXII, S. 46. — [8] *Fabian,* Zbl. f. allg. Path. XXII, S. 145. — [9] *Priesel* u. *Winkelbauer,* Virchows A. CCLXII, 3. — [10] *Ziegler,* Monographie. Jena **1911**. — [11] *Fränkel* u. *Much,* Zt. f. Hyg. LXVII. — [12] *Meyer Oskar,* Folia haematolog. **1913**, XV. — [13] *Lichtenstein,* Frkf. Zt. f. Path. XXIV, Erg.-Bd. — [14] *Negri* u. *Mieremet,* Zbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., LXVIII, H. 3/4. — [15] *Bunting* and *Yates,* Bull. of John Hopkins' Hosp. **1911**, XXII, S. 114 u. 369. — [16] *Kuczynski* u. *Hauck,* Zt. f. kl. Med. **1923**, IC, S. 102. — [17] *Kawatsura,* Frkf. Zt. f. Path. **1925**, XXXI, S. 451. — [18] *Morawitz,* Handb. d. inn. Med. IV, 1. Teil. — [19] *Fränkel* u. *Much,* Zt. f. Hyg. IC, S. 391. — [20] *Grumbach,* Rev. méd. Suisse Rom. **1924**, 44, S. 219. — [21] *Berger,* Annal. d'Anatomie patholog. **1924**, 1. — [22] *Kaufmann,* Pathologische Anatomie. **1922**, I, S. 203ff. — [23] *Lange, Max,* Frkf. Zt. f. Path. **1925**, 31, S. 440. — [24] *Zypkin,* Folia haematol. 32, S. 33. — [25] *Yamasaki,* Zt. f. Heilk. **1904**, XXV, S. 209. — [26] *Rolleston,* Lanc. **1925**, 209, S. 1209. — [27] *Dietrich,* Folia haemat. 13, S. 43. — [28] *Müller,* J. of med. res. **1920/21**, 42. — [29] *Reed,* Hopkins' Hospital Reports **1902**, 10, S. 134. — [30] *Schilling,* Das Blutbild. Jena **1926**. — [31] *Naegeli,* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin **1923**. — [32] *Fabian,* Wr. kl. Woch. **1910**, Nr. 43. — [33] *Hollborn,* Inaug.-Diss. Leipzig **1928**. — [34] *Assmann,* M. med. Woch. **1927**, S. 76. — [35] *Jaffé,* M. med. Woch. **1926**, 73, S. 48. — [36] *Sabrazès,* Cpt. r. de biol. **1926**, XCV, Nr. 35. — [37] *Wirz,* A. f. Derm. u. Syph. CXXXII. — [38] *Pel* u. *Ebstein,* Berl. kl. Woch. XXII, S. 3; XXIV, S. 664 u. s. w. — [39] *Assmann,* Klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen. 3. Aufl. Leipzig. — [40] *Grossmann* u. *Weist-Ostborn,* F. d. Röntg. XXIX. — [41] *Freund,* Wr. kl. Woch. 37. Jahrg., S. 239. — [42] *Hultén,* Acta radiolog. **1927**, Nr. 43. — [43] *Pfahler* and *O'Boyle,* Am. j. of röntg. **1924**, I, 71, S. 406. — [44] *Meyer,* Berl. kl. Woch. **1920**, S. 871. — [45] *Schalong,* Virchows A. CCLVII, H. 1/2. — [46] *Hecker* u. *Fischer,* Zbl. f. Path. XXXIII, S. 287. — [47] *Weber, Parker F.,* Internat. clin. **1926**, I, S. 126—175. — [48] *Domagk,* Die

medizinische Welt 1. Jahrg., Nr. 6. — [49] *Arzt,* Zbl. f. Path. 33, S. 287. — [50] *Lubarsch,* Zbl. f. Path. 33, Sonderband, S. 161. — [51] *Manara,* Arch. de biol. III, H. 5. — [52] *Holler,* Wr. A. f. inn. Med. XIV, H. 1. — [53] *Schüssler,* Zbl. f. Path. **1913,** 24. — [54] *Thiemer,* D. Zt. f. Chir. **1927,** CCV, S. 407. — [55] *Partsch,* Virchows A. 230. — [56] *Junghagen,* Acta radiologica. — [57] *Josselin de Jong,* Frkf. Zt. f. Path. **1925,** 31. — [58] *de Groot,* Zbl. f. allg. Path. 33, S. 181. — [59] *Ross,* Inaug.-Diss. Köln **1921.** — [60] *Wirz,* A. f. Derm. u. Syph. CXXXII. — [61] *Gross,* B. z. path. Anat. XXXIX. — [62] *Nobl,* A. f. Derm. u. Syph. **1911,** CX. — [63] *Polland,* Derm. Zt. **1917,** XXIV, H. 6. — [64] *Gödel,* A. f. Derm. u. Syph. CXXX. — [65] *Pancoast,* Am. j. of med. sc. **1924,** S. 326. — [66] *Dössekker,* A. f. Derm. u. Syph. CXXVI. — [67] *Wierig,* B. z. Kl. d. Tub. **1925,** LXI, S. 567. — [68] *Brunner,* Wr. kl. Woch. 38, H. 34. — [69] *Brugmann,* Strahlentherapie XXII, S. 280. — [70] *Chaoul-Lange,* Strahlentherapie XV, S. 620. — [71] *Klewitz-Lullies,* Kl. Woch. **1924,** S. 276. — [72] *Voorhoeve,* Acta radiolog. **1925,** IV, Nr. 22. — [73] *Phillippides,* Inaug.-Diss. Leipzig **1928.** — [74] *Forschbach,* F. d. Röntgenheilk. — [75] *Kaznelson,* Wr. A. f. inn. Med. VII. — [76] *Junghagen,* Acta radiologica **1928.** — [77] *v. Knoch,* Der praktische Arzt, 13. Jahrg., H. 15. — [78] *Matthes,* Dd. innerer Krankheiten **1922.** — [79] *Litteck,* D. med. Woch. **1928,** Nr. 23. — [80] *Bastai,* Kl. Woch. **1928,** S. 1606. — [81] *Gysi,* Kl. Woch. **1927,** S. 191. — [82] *Martens,* Med. Kl. **1926,** S. 1054. — [83] *Heimann-Hatry,* Med Kl. **1926,** S. 958. — [84] *Kiess,* Med. Kl. **1927,** S. 37. — [85] *Dvorak,* V. Tagung d. Ver. deutscher Röntgenologen u. s. w. 23. u. 24. Okt. **1926.** — [86] *Traut,* J. of Am. med. ass. **1927,** Nr. 18. — [87] *Frei,* Kl. Woch. **1927,** S. 1027. — [88] *Hammer,* Virchows A. **1894,** CXXXVII, S. 280.

Der Beginn der Lungentuberkulose und ihre röntgenologische Diagnose.

Von Dr. **H. Ulrici,** ärztlicher Direktor des Tuberkulosenkrankenhauses der Stadt Berlin in Sommerfeld, Osthavelland.

Mit 7 Abbildungen im Text und 6 schwarzen Tafeln.

Die außerordentlich lebhafte Kontroverse der letzten Jahre über den klinischen Beginn der Lungentuberkulose scheint die klinische und insbesondere die Röntgendiagnostik, deren Bedeutung für die Qualitäts- und Quantitätserkennung von Lungenerkrankungen aller Art ohnehin in ständigem Wachsen ist, vor neue Aufgaben zu stellen. Wer im Für oder Wider der Erörterungen selbst einen bestimmten Standpunkt einnimmt, wird geneigt sein, den Streit im einen oder anderen Sinne für abgeschlossen zu halten. Aber die Diskussion gerade dieses Gegenstandes auf dem heurigen Tuberkulosekongreß in Wildbad hat gezeigt, daß nicht nur die divergenten Anschauungen der alten Schule und der sog. neuen Lehre ernsthaft und mit guten Gründen vertreten werden, sondern daß auch immer wieder neue Gesichtspunkte und neue Erklärungen das Problem in anderem Lichte erscheinen lassen.

Um das, worum es sich heute dreht, verständlich zu machen, ist es notwendig, weiter auszuholen. Über das ganze verworrene Bild der Zusammenhänge der anatomisch und durch Tuberkulinprüfungen festgestellten Tuberkuloseinfektion in früher Kindheit mit späteren klinischen Manifestationen mannigfacher Art, insbesondere aber mit der Jahrzehnte später einsetzenden Lungentuberkulose, verbreiteten erstmalig *Rankes* Untersuchungen, seine Erkennung der Reaktionsabläufe und Erfassung der artverschiedenen Krankheitsbilder klares Licht. *Ranke* unterschied bekanntlich die Stadien der primären Infektion, der Generalisation und der isolierten Phthise. Arbeiten von *Küss, Ghon* u. v. a. haben den Beweis erbracht, daß der primäre tuberkulöse Herd weit überwiegend in der Lunge gefunden wird. *Ghon* fand ihn bei seinen Beobachtungen an insgesamt rund 700 Kinderleichen zu 98% in den Lungen. Andere Untersucher geben etwa 80% primäre Lungenherde und 20% anderweitige Primärherde, vor allem abdominale Primärherde an; unter allen Umständen ist die Lunge Haupteinfallsgebiet. Nach den Untersuchungen von *Ghon* vor allem, die ganz die ersten Infektionsversuche *Robert Kochs* bestätigen und auf denen *Ranke* fußt, beschränkt sich aus bisher nicht bekannten Gründen die Ausbreitung des Tuberkulosevirus, von geringfügiger Nachbarschaftsstreuung

abgesehen, zunächst in der Regel auf den Lymphweg, folgt also den Lymphabflußbahnen vom uns hier allein interessierenden Lungenherd zum bronchopulmonalen Lymphknoten. Die Einbeziehung des zunächstgelegenen Lymphknotens in die Infektion und die histologisch nachweisbare Reaktion erfolgen so schnell, daß *Ghon* in seinem großen Material nur einmal einen pulmonalen Herd ohne Lymphdrüsenbeteiligung fand. *Ranke* hat für das Primärstadium die zum Terminus gewordene Bezeichnung „Primärkomplex" geprägt, die den Begriff der Verbindung des pulmonalen Infektionsherdes mit der Lymphdrüsenbeteiligung ausgezeichnet deckt.

Im verwirrenden Röntgenbild tuberkulöser Lungenherde beginnt die Differenzierung mit der röntgenologischen Erkennung des Primärkomplexes. Und zwar wurde er zunächst im verkalkten Zustande rekognosziert, was begreiflich ist, da die kalkimprägnierten Herde, besonders bei sonst intakter Lunge, aber auch bei anderweitigen Lungenveränderungen, sich so scharf abheben, daß wir uns inzwischen gewöhnt haben, von kalkdichten Herdschatten im Röntgenbild der Lunge zu sprechen. Der verkalkte Primärkomplex wird an der Zusammengehörigkeit des Lungenherdes mit dem regionären Drüsenherd kenntlich. Bei der Röntgendiagnostik des Komplexes verfährt man zweckmäßig ebenso, wie es der Anatom macht, der zunächst die centrale Drüsengruppe absucht und nach Auffinden des Drüsenkalkherdes im Lymphzuflußgebiet dieser Drüse dem Lungenherd nachspürt. Der Drüsenkalkherd in der bronchopulmonalen Drüse ist im Hilusschatten, wenn die Aufnahme nicht ganz schlecht ist, an seiner Dichte, seiner meist zackigen oder eckigen Form und nicht selten körnigen Beschaffenheit sicher und leicht zu erkennen. Man muß sich aber vor Verwechslungen mit Gefäßquerschnitt-Schatten hüten, die von strahlenorthograden Lungengefäßen herrühren, sich meist im oberen und unteren Hiluspol finden, streng homogen getönt und ziemlich hart, dabei streng rund, von einer einzelnen kleinen Zacke abgesehen, und nicht selten durch den dicht danebenliegenden Ringschatten des größeren Bronchus, den die Gefäße begleiten, ungemein typisch charakterisiert sind. Der primäre Lungenherd, der zu dem Drüsenkalkherd gehört, ist oft sehr viel schwerer zu finden; er ist kleiner, von wenig charakteristischer Form, meist rund und nicht selten vom Schatten sich kreuzender Rippen, vom Leber- oder Herzschatten halb verdeckt, so daß man ihn suchen muß. Der verkalkte Primärkomplex im Röntgenbild (Tafel II, Fig. 1) wurde von *Eisler* (1912) zuerst beschrieben, von *Simon, Rach, Klare* und *Harms* erwähnt und abgebildet und von *Ballin* an unserer Anstalt eingehend studiert; letzterer fand ihn bei etwa 6% der Platten Tuberkulöser, ein Prozentsatz, der später wiederholt bestätigt wurde und der auffallend niedrig erscheinen muß. Kalkherdschatten im Hilusbereich findet man bei Gesunden und Lungentuberkulösen ungleich häufiger als den vollständigen, typischen Primärkomplex. Es liegt dies daran, daß, wie *Ghon, Ranke* u. a. betonen, der Drüsenherd regelmäßig größer ist als der Primärherd und letzterer oft nur eine kleine fibröse Narbe ohne Kalkablagerung darstellt und deshalb im Röntgenbild nicht erscheint. Bei vorgeschrittener Phthise sind übrigens die Schatten so dicht, daß er sicherlich oft verdeckt wird. Auch kann der Primärherd bei Gewebszerfall als sog. Lungenstein ausgehustet sein.

Der Primärkomplex im frischen Zustande wurde röntgenologisch erheblich später charakterisiert. Zunächst beschrieben *Eliasberg* und *Neuland* von der *Czerny*schen Klinik eigenartige große Verdichtungsherde, die im Röntgenbilde einen homogenen Schatten geben, oft ein halbes Lungenfeld einnehmen und vereinzelt fast ein ganzes. Die klinischen Erscheinungen bei diesen Kindern waren auffallend geringfügig, ebenso der physikalische Befund, der nur eine mehr oder minder massive Dämpfung ergab. Die Herde blieben röntgenologisch sehr lange bestehen und bildeten sich sehr langsam zurück. Da sämtliche beobachteten Kinder mit solchen Herden pirquetpositiv waren und ein großer Teil aus tuberkulösem Milieu stammte, zweifelten die Autoren nicht an der tuberkulösen Natur dieser Herde; aber da sie einen Kern in ihnen nicht fanden, ein Zerfall niemals eintrat, die klinischen Erscheinungen sehr gering blieben und langsame Resorption erfolgte, faßten sie das Krankheitsbild als toxisch bedingte Herde auf, die bei bestehender aktiver Bronchialdrüsentuberkulose im Lungengewebe durch Toxinausschwemmung und Toxinstauung zu stande kommen sollten und denen sie deshalb die Bezeichnung Epituberkulose geben zu sollen glaubten. Später haben *Langer* und ebenso *Harms* durch jahrelange Beobachtung solcher Herde festgestellt, daß sie doch eine großartige circumfokale Entzündung um einen echten tuberkulösen Herd darstellen und daß nach vollendeter Rückbildung der typische verkalkte Primärkomplex übrigbleibt. Die Bezeichnung Epituberkulose ist also nicht gerechtfertigt.

Die eingehende Beschreibung des frischen Primärkomplexes stammt von *Redeker* und *Simon*, die den Herd an einem systematisch durchforschten großen Fürsorgematerial häufig beobachteten und röntgenologisch längere Zeit verfolgen konnten. Der ganz frische Primärherd zeigt sich röntgenologisch als zarter isolierter Schatten im Lungenfeld. Sehr bald aber bildet sich ein homogener Schatten aus — die Primärinfiltrierung *Redekers* —, der dem Hilus aufsitzt und wie ein breites Band oder eine Wolke in das Lungenfeld hineinreicht. Im weiteren Verlauf bildet sich der Schatten etwas zurück, wird gleichzeitig schärfer und nimmt dadurch Hantelform an, daß er sich in der Mitte zwischen den beiden Herden einschnürt. In diesem Stadium der Bipolarität ist er ungemein charakteristisch (Tafel II, Fig. 2). Die fortschreitende Durchschnürung trennt weiterhin die beiden Schatten ganz, die gleichzeitig kleiner, dichter und noch schärfer werden, also ein Stadium der fibrösen Rückbildung deutlich erkennen lassen. Im Laufe von 2—3 Jahren lagern sich schließlich in die verkästen Centren Kalksalze ab und nach weiterer Schrumpfung der fibrösen Kapsel bleibt röntgenologisch der kalkdichte, oben charakterisierte Doppelschatten des verkalkten Primärkomplexes übrig.

Die fibröse Umwandlung oder Verkalkung des Primärherdes ist der weitaus häufigste Ausgang der tuberkulösen Erstinfektion. Bei schwer infizierten Säuglingen kommt es aber auch zur Erweichung des Primärherdes und damit zur Bildung der primären Kaverne (*Ghon, Pagel*), die meist zunächst klein ist und röntgenologisch von *Simon* beobachtet wurde, die dann durch bronchogene Streuung foudroyant zur primären verkäsenden Säuglingstuberkulose führt und das Leben rasch vernichtet.

Von den im Bereich der Lungen und deren Lymphknoten nachweisbar werdenden tuberkulösen Veränderungen des Sekundärstadiums inter-

essieren für das Verständnis der Phthiseentstehung sowohl die reine Bronchialdrüsentuberkulose, wie auch die sog. Hilusinfiltrierung und die hämatogene Streuung. Der Infektionsweg führt von dem zuerst erkrankenden regionären Lymphknoten in das große Gebiet der Lungenwurzellymphknoten hinein. Daß die bronchopulmonalen Drüsen bei erheblicher Vergrößerung durch die tuberkulöse Erkrankung im Röntgenbilde deutlich sichtbar werden können, ist begreiflich; denn sie liegen ja im lichtdurchlässigen Lungenfeld, losgelöst vom Mittelschatten, wenn auch links unten oft vom Herzschatten erreicht. Schwierig macht ihre exakte Darstellung, daß ihre Schatten in das wirre Gebilde des Hilusschattens fallen, was besonders bei weichen Aufnahmen ins Gewicht fällt. In der Tat wird denn auch aus der Größe und Dichte des Hilusschattens viel zu häufig Bronchialdrüsentuberkulose diagnostiziert, sogar bei Kindern, die sich bei exakter Prüfung als tuberkulinnegativ erweisen; es ist nur eine Frage der Röhrenhärte, wie groß und wie dicht der Hilusschatten ausfällt. Die sog. Weichstrahlaufnahmen *Chantraines*, so verblüffend ihr Reichtum an Zeichnung ist, werden für den nicht ganz kritischen Beobachter sehr gefährlich, weil sie ihm gestatten, bei jeder Platte die Bronchialdrüsentuberkulose aus dem dichten großen Hilusschatten wie auch die disseminierte Tuberkulose aus den zahlreichen Gefäßpunkten herauszulesen. Einigermaßen kann die Diagnose der Bronchopulmonaldrüsentuberkulose aus dem Röntgenbild nur gestützt werden, wenn die vergrößerten Lymphknoten deutlich abgesetzte rundlich-tumorige Schatten geben (Tafel II, Fig. 3); mit dieser Feststellung ist freilich die Diagnose Bronchialdrüsentuberkulose und vor allem aktive Tuberkulose noch keineswegs gesichert. Daß in den Bronchialdrüsen außer der Tuberkulose auch andere akut- und chronisch-entzündliche Prozesse im Wurzelgebiet dieser Lymphknoten eine entzündliche Reaktion auslösen, die eine erhebliche Vergrößerung herbeiführt, ist anatomisch einwandfrei festzustellen; und daß derart vergrößerte Drüsen zur Vergrößerung des Hilusschattens beitragen, kann nicht bezweifelt werden. Freilich fehlt es noch an experimentellen und anatomischen Untersuchungen über die röntgenologische Darstellung solcher Drüsen und ihre Unterscheidung von tuberkulösen Drüsen. Die mit den neuen Apparaturen von Siemens & Halske und von Bräuer herzustellenden und mit den Geräten von Siemens & Halske oder von Beierle zu betrachtenden stereoskopischen Röntgenaufnahmen der Lungen geben ein vorzügliches plastisches Bild der Gefäßverteilung und Herdanordnung. Es sollte mit solchen Aufnahmen möglich sein, auch die umstrittene Diagnose der Bronchialdrüsentuberkulose zu fördern, doch habe ich bisher noch keine Bilder gesehen, auf denen die Drüsen und ihre Lage zu den schattengebenden Hilusgebilden deutlich herausspringen.

Die Diagnose der Bronchialdrüsentuberkulose steht röntgenologisch auf viel festeren Füßen, wenn es sich um kalkimprägnierte Drüsen handelt. Damit der tuberkulöse Herd im Röntgenbild einen kalkdichten Schatten gibt, bedarf es nun keineswegs der vollkommenen steinharten Verkalkung. Anatomische und röntgenologische Untersuchungen von operativ entfernten tuberkulösen Drüsen, die wir vor einiger Zeit vorgenommen haben, zeigten uns, daß die mit Hämatoxylin leicht nachzuweisende Einlagerung von Kalksalzen in verkäste tuberkulöse Herde, die man besonders ausgeprägt bei den derben käsigen Herden sieht, voll-

kommen genügt, im Röntgenbild einen als kalkdicht imponierenden Schatten zu geben. Wenn einerseits der kalkdichte Herdschatten die Diagnose Tuberkulose weitgehend sichert, da Verkalkungen in der Lunge sowohl wie in den Bronchialdrüsen fast ausschließlich in tuberkulösen Herden vorkommen und die in das Lungenfeld fallenden Schatten der verkalkten Rippenknorpel nach ihrer Lage und Form unschwer zu identifizieren sind, so macht doch anderseits unsere obige Feststellung die Aktivitätsdiagnose solcher Kalkherde recht unsicher. Kein Zweifel, daß ein alter verkalkter Primärkomplex vollkommen inaktiv sein kann und keine klinische Bedeutung beanspruchen zu können braucht. Aber das gleiche kann nicht ohneweiters für die käsigfibröse Drüse gelten, die vielmehr sicherlich Toxinausschwemmung zuläßt wie auch die Weiterwanderung des Virus auf dem Lymphwege und Blutwege keineswegs ausschließt; ja es scheint sogar von ganz verkalkten Drüsen aus noch eine Virusverschleppung möglich zu sein.

Dieses Weiterwandern des Virus durch die Lymphknotenkette ist im Bereich der Bronchialdrüsen gelegentlich röntgenologisch ebenso gut zu verfolgen wie auf dem Sektionstisch (Tafel II, Fig. 4). Die Ausbreitung des Prozesses erfolgt keineswegs nur auf der Befallsseite. Regelmäßig erkranken vielmehr die Bifurkationsdrüsen, die anatomisch häufig so starke Veränderungen zeigen, im Röntgenbild aber bei der Frontalaufnahme nur im Stadium intensiver Kalkablagerung zuweilen sichtbar werden. Sehr charakteristisch treten sie aber im ersten schrägen Durchmesser in Erscheinung als sog. *Holzknecht*sche Brücke, d. h. als ein Schatten, der den normalerweise freien, gut lichtdurchlässigen Raum zwischen der Wirbelsäule und dem Herzgefäßschatten überbrückt. Röntgenologisch gut nachweisbar ist außerdem die Tuberkulose erheblicheren Grades in den paratrachealen Lymphknoten. Im frischen Stadium der Tuberkulose geben diese Lymphknoten einen mit der Basis dem oberen Teil des Mittelschattens anliegenden mehr oder minder ausgesprochen halbkreisförmig begrenzten, homogenen, mäßig dichten Schatten (Tafel III, Fig. 1), während sie im Stadium der Verkalkung als mandelförmige Schlagschatten neben oder auch in dem Mittelschatten ganz unverkennbar zu sehen sind.

Um die Aktivitätsdiagnose der Bronchialdrüsentuberkulose haben sich zahllose Kliniker der verschiedenen Disziplinen seit Jahrzehnten mit im ganzen zweifelhaftem Erfolg bemüht. Die Allgemeinsymptome sind uncharakteristisch, wie der oft erbrachte Beweis gleicher Symptome insbesondere der Hyperthermie bei tuberkulinnegativen Kindern lehrte. Unzuverlässig die Organsymptome, die von jedem Kliniker anders gewerteten „Zeichen“ mitsamt dem physikalischen Befund, der noch dazu im hauptsächlich in Betracht kommenden Säuglings- und Spielkinderalter oft nur recht unvollkommen zu erheben ist. Die Tuberkulinprüfung kann in unseren epidemiologischen Verhältnissen nur in ihrem negativen Ausfall diagnostisch interessieren, die abgestufte Intracutanprobe oder gar der abgestufte Ponndorf geben über die Aktivität keine brauchbare Auskunft. Wichtiger und bedeutungsvoll in ihrem positiven Ausfall kann die Veränderung der Blutkörperchensenkung und des weißen Blutbildes sein, wenn man sich der Unspecificität dieser Reaktionen bewußt bleibt. Was das Röntgenbild angeht, so ist die Aktivitätsbeurteilung nach der Härte und Schärfe der Schatten, die weitgehend von der Aufnahmetechnik abhängt, höchst bedenklich. Und selbst der

röntgenologische Nachweis der Verkalkung schließt, wie oben ausgeführt, eine Aktivität des Prozesses durchaus nicht aus. Kann man die Ausbreitung lymphabflußwärts im Röntgenbild zeitlich verfolgen, so hat man den Aktivitätsbeweis in der Hand, aber solche Feststellungen gelingen einwandsfrei nur sehr selten.

Aus diesem Dilemma hilft uns nun die röntgenologische Beobachtung von Reaktionen am Krankheitsherd heraus, die in Form der Sekundärinfiltrierungen eingehend von *Redeker* und *Simon* beschrieben sind. In ihrer röntgenologisch charakteristischen Form zeigen sie einen dreieckigen Schatten, der mit seiner Basis dem Mittelschatten aufsitzt, den Hilusschatten ganz oder teilweise einschließt und mit der Spitze lateralwärts weist (Tafel III, Fig. 2). So typisch ist indessen nur ein Teil der Bilder, während häufig unregelmäßige, wolkige, vom Mittelschatten mehr oder minder deutlich losgelöste und ins Lungenfeld mit Streifen oder Bändern hereinreichende Schatten beobachtet werden. Die Unterscheidung solcher Schatten von den oben beschriebenen Primärinfiltrierungen ist rein röntgenologisch oft nicht möglich. Auch der Krankenhaus- oder Heilstättenarzt vermag die Fälle nicht immer zu differenzieren, während dem Fürsorgearzt oder dem Praktiker bei seiner Kenntnis der zeitlichen Infektionsgelegenheit und besser noch des zeitlich festgelegten Infektionsnachweises durch Tuberkulinprüfung die sichere Unterscheidung möglich sein kann.

Worum es sich bei diesen Sekundärinfiltrierungen morphologisch handelt, ist noch nicht eindeutig. Der tuberkulöse Herd ist, mindestens ursprünglich, unzweifelhaft in den Lymphknoten anzunehmen; ebenso sicher ist, daß der Infiltrierungsschatten eine circumfokale Reaktion darstellt; aber hier stutzen wir schon, denn es ist keineswegs klar, wie und wo diese Reaktion sich abspielt. Wäre sie auf die Drüsen allein beschränkt, so möchte man unbedingt annehmen, daß der nachzuweisende Schatten der rundtumorigen Form der Drüsen entspräche, was aber nicht der Fall ist. Es muß also sicherlich das der Drüse anliegende Lungengewebe in die entzündliche Reaktion einbezogen sein; eine solche toxisch bedingte, wahrscheinlich durch Lymphstauung herbeigeführte Beteiligung des Lungengewebes, dessen durch seine weiten Maschen bedingte Entzündungsbereitschaft ja besonders groß ist, wäre durchaus nicht verwunderlich. *Redeker* nimmt aber ein direktes Übergreifen der glandulären Tuberkulose auf die Lungen an, dessen Vorkommen von den Anatomen auf Grund ihrer Befunde immer wieder und ganz kategorisch abgelehnt worden ist. Die tuberkulös erkrankte oder anderweitig entzündete Lymphdrüse ist durch eine Kapsel abgeschlossen, deren Konsistenz im Verlauf der chronischen Entzündung immer derber wird. Stößt die Vergrößerung der Drüse auf einen festen Widerstand, z. B. an einen Bronchus, seltener an ein Gefäß oder die Speiseröhre, so verlötet sie mit dessen Wand; es kommt zur Usur der Verlötungsstelle und zu dem bekannten Drüsendurchbruch, der Entleerung des breiig-bröckligen oder verflüssigten Drüseninhaltes in den eröffneten Kanal mit glatter Ausstoßung oder all den bekannten Folgen der nun gegebenen Ausbreitungsmöglichkeit: käsige Aspirationspneumonie, hämatogene Miliartuberkulose, Darmtuberkulose. Das Lungengewebe anderseits ist elastisch genug, dem Druck der wachsenden Drüse auszuweichen und es kommt deshalb nicht zu jener gefährlichen Verlötung, der die Usur folgt. Der Durchbruch erweichter tuberkulöser Lymphknoten in das Lungengewebe ist deshalb

anatomisch noch nicht beobachtet. Will man ein direktes Übergreifen auf die Lungen annehmen, so bliebe nur die Möglichkeit der Durchwanderung der Tuberkelbacillen durch intaktes, wenn auch serös durchtränktes Gewebe, ein Durchwandern, das mangels einer Eigenbewegung der Bacillen nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, oder aber die Annahme, daß es infolge der Erkrankung der Drüsen und einer durch sie bedingten Drucksteigerung zur retrograden Lymphbewegung und zum Rückwärtstransport der Bacillen kommt. Auch diese Art der Entstehung von tuberkulösen Lungenherden ist von anatomischer Seite immer wieder als unwahrscheinlich bezeichnet worden. Solange aber das direkte Übergreifen eines Lymphknotenherdes auf das Lungengewebe anatomisch nicht bewiesen ist, steht die klinische Annahme des Vorganges auf unsicheren Füßen. Ist bei sekundären Infiltrierungen ein tuberkulöser Fokus in der Lunge sicher nachgewiesen, z. B. durch den Bacillennachweis im Sputum, wobei aber noch an einen Drüsendurchbruch nach dem Bronchus zu denken wäre, so braucht dieser Lungenherd doch noch keineswegs direkt vom Drüsenherd aus durch Durchbruch oder Lymphstauung entstanden zu sein. Dieses Übergreifen unmittelbar von der als erkrankt anzunehmenden Drüse ist klinisch und röntgenologisch übrigens gar nicht zu beweisen; zu denken wäre aber an die nachträgliche Infektion des perifokal entzündeten Gewebes mit Tuberkelbacillen.

Von den Bildern der Sekundärinfiltrierung ist eine röntgenologische Form von besonderem Interesse, die wir als ein Rückbildungsstadium auffassen müssen. Es ist jener besenreisigartige Fortsätze zeigende kompakte Schatten im Hilus, meist im oberen Pol gelegen und seine Fortsätze nach oben streckend. Es dürfte sich hier um eine Indurationsform handeln, die nach dem Infiltrierungsstadium oft lange Zeit bestehen bleiben, aber schließlich doch noch ganz oder fast ganz verschwinden kann. *Redeker* hat sie ganz mit Recht als altes Indurationsfeld oder auch als altes Schlachtfeld bezeichnet.

Im eigentlichen Generalisationsstadium der Tuberkulose, d. h. im Stadium der hämatogenen Virusverbreitung, bleibt die Lunge von Attacken des Virus nicht frei. Abgesehen von der akuten, hämatogenen Miliartuberkulose, deren Lungenröntgenbild bekannt ist und auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, kommt es im Verlauf der hämatogenen Virusverbreitung zu sog. blanden Streuungen, von denen röntgenologisch erkennbar die Lunge betroffen werden kann. *Bard* und *Pierry* haben dieses Krankheitsbild zuerst beschrieben und darauf fußend haben *W. Neumann* und *Holló* dem klinischen Bild der milden Generalisation ein eifriges und mühevolles Studium gewidmet. Ersterer nannte das Krankheitsbild Miliaris discreta, letzterer juvenile Tuberkulose. Auch die Versuche von *Grau*, gewisse disseminierte kleinherdige Lungentuberkulosen als hämatogene Streuung zu deuten (Tafel III, Fig. 3), gehören hierher. Es ist indessen außerordentlich schwierig, solche Arten der Generalisation, die zweifellos vorkommen, klinisch zu charakterisieren und exakt abzugrenzen. Das Krankheitsbild der vegetativen Stigmatisation, von *v. Bergmann* scharf umrissen, auf Störungen in der Zusammenarbeit des endokrinen Apparats beruhend, die im einzelnen noch nicht geklärt sind, ist von der Tuberkulose unschwer loszulösen, wenn die exakte Tuberkulinprüfung ein negatives Ergebnis hat. Es gibt also ohne jeden Zweifel ein Krankheitsbild mit vegetativer Labilität,

insbesondere auch mit Störungen in der Körpertemperatur-Gleichgewichts- und Höhenlage, das mit Tuberkulose nichts zu tun hat, ein Krankheitsbild, das in seinen verschiedenen Abstufungen und seinen Formes frustes sicherlich ungemein häufig ist, und sich in den schwereren Graden dem ausgesprochenen Basedow nähert. Diese Erkenntnis fordert zu größter Vorsicht heraus bei der Bewertung gleicher Allgmeinsymptome für die Diagnose der aktiven Tuberkulose. Bei den Formen der milden Generalisation sind solche klinischen Erscheinungen der einzige Ausdruck der Gesundheitsstörung; denn Organsymptome fehlen ausnahmslos fast gänzlich. *Holló* hat in seinen sehr sorgfältigen Untersuchungen selbst wesentlich dazu beigetragen, die Verwendung pyramidonresistenter Subfebrilität für die Diagnose der aktiven Tuberkulose auszuschalten und er muß auch zugeben, daß die Diagnose des Krankheitsbildes der juvenilen Tuberkulose immer etwas Unsicheres hat, und daß sie vielleicht nur dann zu einer Krankheit wird, wenn sie einen besonders empfindlichen Organismus trifft, und oft erst aus dem Auftreten specifischer extrapulmonaler Erscheinungen ihre Bestätigung erfährt. Ich möchte einen Schritt weitergehen und die exakte Diagnose dieser mitigierten Streuung auf die wenigen Fälle beschränken, bei denen das Röntgenbild einwandfrei die dem Bild der akuten hämatogenen Miliartuberkulose gleichende Herdchenaussaat zeigt, die aber ohne ihre klinischen Symptome auftritt, eine Beschränkung der Aussaat auf einen Teil des Lungenfeldes und weniger dichte Herdanordnung zeigt wie die Miliartuberkulose und auch die allmähliche Zunahme der Herde vermissen läßt. Es sind das jene Aussaaten, die immer wieder als geheilte Miliartuberkulose vorgestellt werden, während tatsächlich zur Diagnose dieses schweren Krankheitsbildes außer den Teilerscheinungen in einem vieldeutigen Röntgenbild nicht mehr wie alles fehlt; echte in Heilung ausgehende Miliartuberkulosen sind extrem selten. Dieses Krankheitsbild der wahrscheinlich hämatogenen Streuung, die in einmaligem Schub eine charakteristische Krankheitserscheinung darstellt und klinisch so schwer zu fassen ist, wird gelegentlich auf der Suche nach dem Primärkomplex als Ursprungsort peripherer Tuberkulose zufällig gefunden. Es muß wohl im Sekundärstadium auch zu noch geringfügigerer hämatogener Streuung kommen; denn es sind zuweilen im Lungenfeld von Kindern weitläufig disseminierte kleine Kalkherdchen festzustellen, deren Ursprung kaum anders zu erklären ist. Man darf freilich nicht in den Fehler verfallen, der leider zu häufig gemacht wird, mit diesen Herdschatten jene Gefäßpunkte zu verwechseln, die in weich gearbeiteten Aufnahmen in größerer Zahl auch in der Peripherie der Lungenfelder zu sehen sein können, aber durch den häufig deutlichen Sitz im Schnittpunkt der Schatten sich teilender Gefäßchen unschwer erkannt werden.

Grass machte in seinem Vortrage auf dem Tuberkulosekongreß in Wildbad darauf aufmerksam, daß Verkalkungen tuberkulöser Herde fast ausschließlich im Kindesalter beobachtet werden und deshalb diese Entwicklung einem bestimmten Formenkreise der tuberkulösen Herde vorbehalten zu sein scheint. Ich habe in einer Reihe von Fällen Kalkherdschatten in größerer Zahl im Lungenfeld Erwachsener gefunden, die nach der Anamnese aus einer im Erwachsenenalter durchgemachten tuberkulösen Lungenerkrankung zurückgeblieben sein müssen (Tafel III, Fig. 4). Ich nehme an, daß es sich bei diesen Fällen um

tuberkulöse Formen handelt, die Sekundärcharakter tragen und daß die Auffassung von *Grass* im etwas erweiterten Sinne richtig ist. Jedenfalls kann ich keine Beobachtungsserien aufweisen, die solche Art der Herdrückbildung im Verlauf der isolierten tertiären Organphthise beweisen könnten.

Gewisse Solitärherde im Röntgenbild der Lunge, der hämatogenen Streuung des Generalisationsstadiums zugerechnet, sind um ihres Sitzes willen von besonderer Bedeutung. Es sind dies die *Simon*schen Herde. *Simon* beobachtete bei Kindern das Auftreten kleiner bis mittlerer, scharf abgesetzter, oft kalkdichter Herdschatten im Spitzenfeld, über deren frischen Zustand indessen nichts bekannt ist. Neben diesen Solitärherden beschrieb er auch Spitzenmetastasengruppen mit dem gleichen Sitz und der gleichen Entstehungszeit im frühen Kindesalter. Die Entstehung dieser Herde in der Kindheitsperiode macht *Simons* Auffassung der hämatogenen Genese höchst wahrscheinlich, wenn sie auch nicht sicher erwiesen ist. Sehr auffallend ist die Bevorzugung der Lungenspitzen, der wir sonst im Kindesalter nicht begegnen und die in einem befremdlichen Gegensatz steht zu den Erklärungsversuchen von *Schmorl, Bacmeister* u. a. für die Prädilektion, der die Lungenspitzen im Erwachsenenalter unterliegen und die bekanntlich auf die veränderte Thoraxform und ihren Einfluß auf Blutverteilung, Lymphabfluß u. s. w. zurückgeführt wird. Den *Simon*schen Spitzensolitärherden begegnet man auf den Röntgenaufnahmen Erwachsener nicht so ganz selten (Tafel IV, Fig. 1); freilich ist im Auge zu behalten, daß gleicher Sitz und gleiche Form der Herdschatten noch keineswegs gleiche Genese bedeuten muß und daß solcher Analogieschluß ein Trugschluß sein könnte. Noch schwieriger wird die Deutung, wenn es sich um die *Simon*schen Spitzenmetastasengruppen handelt (Tafel IV, Fig. 2), deren Röntgenbild gar zu sehr jener Tuberkulose entspricht, die wir heute als abortiv gewordene Lungentuberkulose des Erwachsenenalters auffassen, für welche Erklärung des Bildes Plattenserien einer Reihe von Fällen den Beweis erbracht haben. Es wird auf die *Simon*schen Herde noch zurückzukommen sein.

Der sekundären Lungentuberkulose des Schulalters hat nach dem bekannten Büchlein von *Thiele* über die tuberkulösen Kinder, dessen Wert und Bedeutung aber weniger auf dem Gebiet der Phthisiogenese als dem der Sozialhygiene liegt, vor einiger Zeit *Grass* an unserer Anstalt eine Studie gewidmet; von *Kleinschmidt, Redeker* und *Simon* wurde sie in ihren ausführlichen Darstellungen der Kindertuberkulose eingehend gewürdigt und neuerdings hat sie *Simon* in einer kleinen Monographie beschrieben. Es gibt bei Kindern typisch charakterisierte Erwachsenenphthisen; deren Genese, Ablauf und Röntgenbild braucht hier nicht gewürdigt zu werden, weil sie in allem den Erwachsenenphthisen entsprechen.

Die für das kindliche Alter charakteristische, hauptsächlich das Schulalter betreffende, morphologisch dem sekundären Formenkreis zugehörige, obwohl schon als isolierte Organerkrankung ablaufende Lungentuberkulose ist eine exsudative Phthise. Der Beginn und die Entwicklung dieser Lungentuberkuloseform der Kinder konnte bisher nur unzureichend studiert werden. Einmal ist die Lungentuberkulose im Kindesalter glücklicherweise eine verhältnismäßig seltene Erkrankung. Sodann entgeht der uncharakteristische Beginn und

schleichende Verlauf gar zu oft der Aufmerksamkeit der Eltern und Erzieher, weil sich das Kind über Krankheitsgefühl und Krankheitserscheinungen selbst nicht klar wird und wenig äußert, Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Abmagerung lange völlig fehlen können, Husten als Erkältungskatarrh gedeutet wird und Auswurf kaum auftritt, die Veränderung im Gebaren aber auf Entwicklungsanomalien und Abweichungen in der Charakterbildung bezogen wird. So zeigt die erste Feststellung der eigentlichen Ursache der anormalen Erscheinungen nicht selten eine Tuberkulose erschreckenden Umfangs, Zerstörung einer ganzen Lunge zum Beispiel. Mit der fortschreitenden Entwickelung einer sachgemäßen Fürsorge beginnt hier neuerdings ein langsamer Wandel, indem besonders durch systematische Umgebungsuntersuchungen auch die Frühformen dieses Tuberkulosetyps evident werden. So konnte *Simon* unlängst über typische Frühinfiltrate im Kindesalter berichten. Es wird über das Frühinfiltrat, seine Genese und seine Bedeutung für die Entwicklung der Lungentuberkulose bei den Lungenphthisen Erwachsener noch ausführlich zu sprechen sein und es sei deshalb hier auf diesen Abschnitt verwiesen. Hervorgehoben sei aber schon an dieser Stelle, daß auch für das Kindesalter die Entstehung des neuen Herdes noch nicht geklärt ist und einstweilen beide Möglichkeiten der metastatischen Entstehung auf dem Blutwege und der exogenen Entstehung durch Superinfektion in Betracht zu ziehen sind.

Es hängt von dem Kräfteverhältnis des Virusangriffs und der Körperabwehr ab, ob im weiteren Verlauf die Abriegelung dieses neuen Herdes gelingt oder die Tuberkulose unter Tochterherdsetzung fortschreitet. *Redeker* und *Simon*, wie auch besonders *Harms* und seine Mitarbeiter haben in ihren schönen Untersuchungen gezeigt, daß im Sekundärstadium auch große Lungenherde eine völlige Rückbildung erfahren und unter Herdverkalkung erstaunlichen Umfanges in ein völlig inaktives Stadium treten können. Aber auch wenn eine Abriegelung nicht sogleich oder nicht völlig gelingt, bleibt im Krankheitsbild dieser Prozesse die im chronisch werdenden Ablauf und in der Differenzierung des Röntgenbildes deutlich werdende Abwehr bewundernswert. Merkwürdig an dieser Tuberkuloseform ist, daß einerseits die Gewebsreaktionsform auch im weiteren Ablauf exsudativ bleibt, anderseits aber, wohl bedingt durch die große Abwehrkraft des jugendlichen Organismus, die als Immunitätserscheinung zu werten ist, eine lebhafte Gegenreaktion der Gewebe einsetzt in Form nicht nur lymphocytärer Randzonen, sondern auch in der Bildung mächtiger fibrillärer Bindegewebszüge mit stärkster Schrumpfungstendenz, die Organverzerrungen von grotesk-phantastischem Ausmaß zu stande bringt. Nach dem Abklingen so heftigen Kampfes sehen wir gelegentlich diese chronisch gewordene Kinderphthise doch noch in den rein tertiären Formenkreis hinüberwechseln, indem die klinischen Labilitätserscheinungen immer mehr zurücktreten und die Tuberkulose der anderen Lunge Gewebsreaktionen in Form der produktiven Tuberkulose bietet. In solcher Stabilisierung des Prozesses deutet sich ein gewisser Beharrungszustand an; aber die chronische Vergiftung zeigt ihren mächtigen Einfluß in der alsbald einsetzenden Änderung des konstitutionellen Bildes, im Hervortreten eines typisch tertiären Habitus, dem allmählich eine ausgesprochene Kachexie folgt. Wir haben trotz der großartigen Gegenwehr gegen die allmächtig auftretende Erkrankung und

trotz des erreichten exquisit chronischen Ablaufs noch keines solcher Kinder mit seiner schweren Tuberkulose endgültig fertig werden sehen; wir haben sie alle verloren.

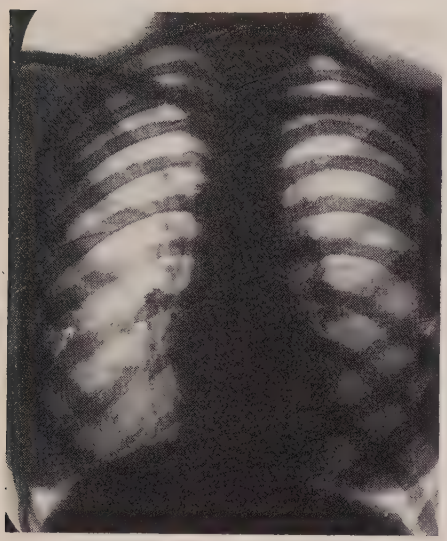
Die Lungentuberkulose, die im Pubertätsalter manifest wird oder zu werden scheint, könnte man nach der von *Aschoff* geprägten Bezeichnung „Pubertätsphthise" als eine Sonderform anzusprechen geneigt sein. *Aschoff* hat diesen Ausdruck angewandt auf Tuberkulosen der Lunge, die neben dem ausgedehnten Lungenprozeß eine käsige Tuberkulose des ganzen Lymphknotenkomplexes an der Lungenwurzel einschließlich der Fortsetzung in der Lymphabflußrichtung zeigten, während bekanntlich bei den Lungenphthisen Erwachsener die bronchialen Lymphknoten sich in der Regel im Stadium der schiefrigen Induration und weitgehender Rückbildung befinden. *Aschoff* hat in seinen Untersuchungen indessen schon selbst festgestellt, daß sich solche Lymphknotenbeteiligung zwar überwiegend bei jugendlichen Personen findet, daß sie aber gelegentlich auch bei älteren Individuen, ja bis ins 5. Lebensjahrzehnt hinein beobachtet wird. Diese Verteilung über die Lebensalter ist von *Pagel* an einem größeren Material unserer Anstalt bestätigt worden, der übrigens auf Grund seiner Untersuchungen eine verschiedenartige Genese solcher Lymphknotentuberkulose annehmen zu sollen glaubte, nämlich einerseits das Persistieren aus dem Sekundärstadium her, anderseits den Rückfall in die lymphogene Ausbreitung im Verlauf des völligen Zusammenbruchs, der sich in der *Hayek*schen negativen Anergie spiegelt. Die Entstehung und Bedeutung dieser Kombinationsform ist noch nicht genügend geklärt, so daß wir sie heute in das Allgemeinbild der Phthiseogenese noch nicht endgültig einreihen können; außerdem aber würde ihre Einreihung uns nicht viel weiterhelfen, da die klinische Diagnose solcher Pubertätsphthisen mangels charakteristischer klinischer Erscheinungen und mangels einer röntgenologischen Rekognoszierungsmöglichkeit im stark überdeckten Bild noch niemals möglich war.

Es war notwendig, auf die Erscheinungen tuberkulöser Herdbildungen und Reaktionsabläufe der Formenkreise des *Ranke*schen Primärstadiums und Generalisationsstadiums näher einzugehen, weil das Problem der Entstehung der Erwachsenenphthise und seine wesentlich von der Deutung des Röntgenbildes abhängige Charakterisierung auf die Herdsetzung im früheren tuberkulösen Geschehen weitgehend Bezug nehmen muß.

Die Lungentuberkulose des Erwachsenen galt jahrzehntelang als ein abgeschlossenes und wohl differenziertes, in ihrer Entstehungsart geklärtes Krankheitsbild. Auf der Suche nach den ersten Lungenherden, die den Beginn der Lungentuberkulose der Erwachsenen aufklären sollten, konnte die pathologische Anatomie auf überaus häufige Nebenbefunde bei anderweitigen Todesursachen hinweisen, auf schiefrig indurierte Narben im Lungengewebe nämlich, die häufig Kalkherde verschiedener Größe einschlossen und deren mikroskopische Untersuchung den tuberkulösen Charakter bewies (*Orth, Birch-Hirschfeld, Abrikosow, Schmorl* u. a.). Diese Herdchen wurden ganz überwiegend in den Lungenspitzen gefunden, meist streng apikal gelegen, seltener ein wenig tiefer sitzend. *Loeschcke* fand solche Spitzenherde bei den Leichen Erwachsener vom 25. Jahr aufwärts in 90% seines Materials; er vermißte

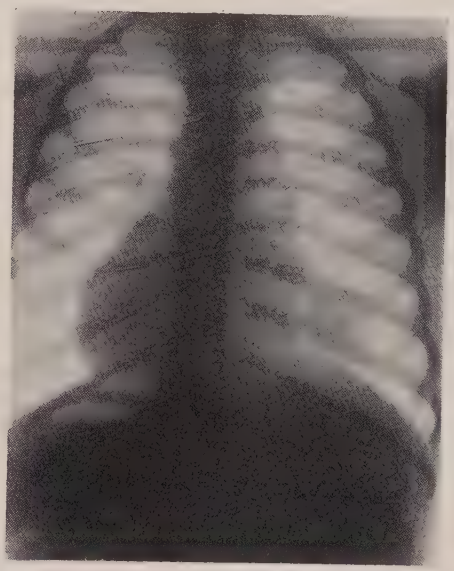
sie völlig bei Kindern und beobachtete ihr erstes Auftreten bei einem Vierzehnjährigen. In der Auffassung, daß die fortschreitende Lungentuberkulose von solchen Spitzenherden ihren Ausgang nehme, wurde die pathologische Anatomie bestärkt durch die Erfahrung, daß die Lungen an Phthise Verstorbener die stärksten und augenscheinlich ältesten Veränderungen, von dem erst später bekannt gewordenen Primärkomplex *Rankes* abgesehen, in den obersten Lungenteilen aufweisen. Merkwürdig wenig hat man sich pathologisch-anatomisch mit der Frage beschäftigt, wie denn dieser Spitzenherd entsteht. *Robert Kochs* ursprüngliche Auffassung, daß die Lungentuberkulose vom Ort der ersten Haftung der eingedrungenen Bacillen ihren Ausgang nähme, mußte fallen gelassen werden, nachdem pathologisch-anatomisch und durch Tuberkulinprüfungen festgestellt war, daß in den tuberkulosedurchseuchten zivilisierten Völkern der größte Teil des Nachwuchses tuberkuloseinfiziert die Schwelle der Kindheit überschreitet. Der primäre tuberkulöse Herd wurde zwar überwiegend in der Lunge gefunden, aber so gut wie niemals in der Lungenspitze. Der so oft gefundene Spitzenherd mußte also ein sekundärer Herd sein, aber Zeitpunkt und Art seiner Entstehung blieben dunkel und sind bis heute nicht geklärt. *Redeker* bezeichnet es ganz mit Recht als auffallend, daß *Rankes* geniale Phthiseogeneselehre auf die Aufklärung des Beginns der Lungentuberkulose Erwachsener so wenig befruchtend eingewirkt hat. Es klafft auch bei *Ranke* zwischen dem Sekundärstadium der Generalisation und der tertiären Organphthise eine Lücke, deren Überbrückung große Schwierigkeiten bereitet. Es gibt zwei Möglichkeiten; beide haben ein mehr oder minder langes Latenzstadium zur Voraussetzung. Die kurzzeitige Röntgenfernaufnahme, die moderne Apparaturen gestatten, und die Anwendung der Röntgenuntersuchung bei ausgedehnten Umgebungsuntersuchungen Offentuberkulöser haben zwar den Beweis erbracht, daß das Sekundärstadium *Rankes* viel häufiger und länger Aktivitätszeichen und Neuherdsetzungen bieten kann, als man noch vor einem Jahrzehnt nachweisen konnte. In diesem Stadium der hämatogenen Streuung können auch Spitzenmetastasen entstehen, wie *Simons* Befunde beweisen, Spitzenmetastasen, die nach langer Latenz im obigen Sinne Ausgangspunkte der tertiären Organphthisen werden könnten. Aber diese Spitzenherde werden nicht entfernt so häufig gefunden, daß sie die Erklärung für jene überaus häufigen Spitzennarben abgeben könnten, über die der Pathologe berichtet; ja dieser röntgenologische Befund steht sogar in einem schroffen Widerspruch zu der erwähnten Angabe *Loeschckes*, der bei Kindern niemals tuberkulöse Spitzenherde fand. Die zweite Möglichkeit der Entstehung metastatischer Spitzenherde im Beginn der Lungentuberkulose Erwachsener hat ein langes Latenzstadium der Drüsentuberkulose zur Voraussetzung oder ein langsames Weiterkriechen des Infektes die paratracheale Drüsenkette entlang, bis schließlich aus den Drüsen spärliche Tuberkelbacillen im Venenwinkel die Blutbahn erreichen und den Weg zu den Lungenspitzen finden. Ganz ausgeschlossen ist solche Spätmetastasierung wohl nicht, denn wir sehen im Erwachsenenalter gelegentlich tuberkulöse Krankheitsherde auftreten, in den Nieren oder den Gelenken zum Beispiel, die nur hämatogen entstanden sein können und bei denen die Annahme einer jahrzehntelangen Organlatenz von der frühsekundären Streuungsperiode ab denn doch etwas Gequältes hätte. Wie dem auch sei, die Entstehung dieser Spitzennarben,

Fig. 1.



Verkalkter Primärkomplex.

Fig. 2.

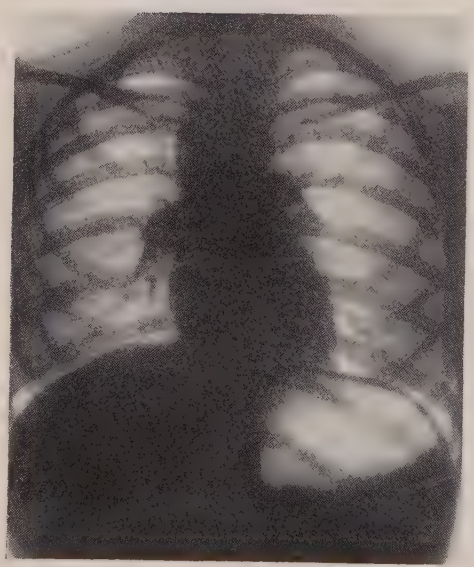


Frischer Primärkomplex im rechten Unterfeld.
Stadium der Bipolarität (seitenverkehrt).

Fig. 3.

Tumorige Bronchialdrüsentuberkulose rechts.

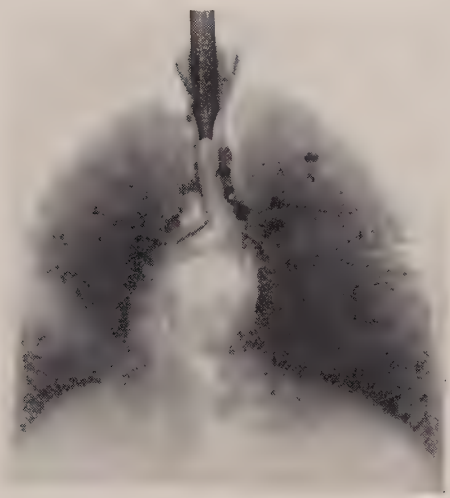
Fig. 4.



Paratrachealdrüsentuberkulose.

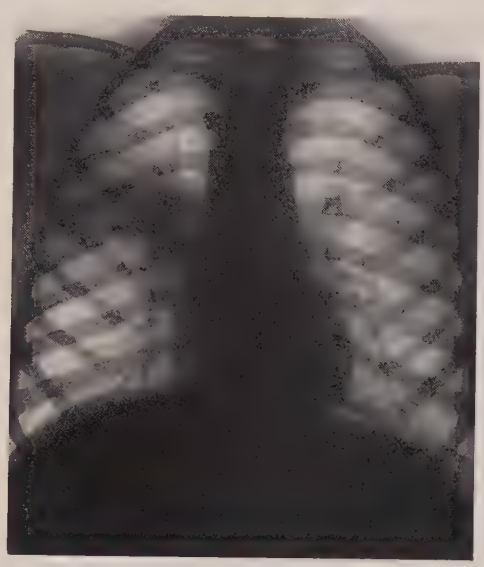
Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Fig. 1.



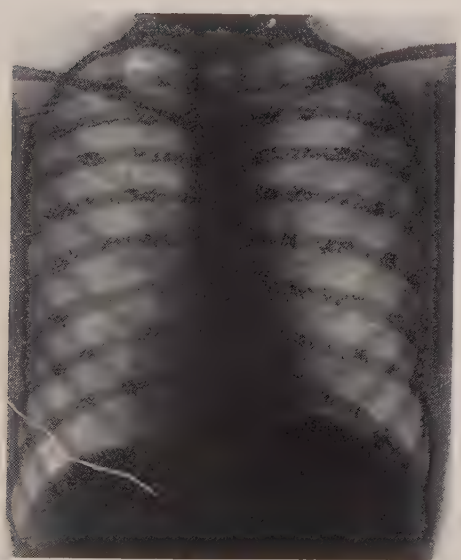
Röntgenaufnahme eines proliferierenden Primärkomplexes.
(Paratracheale Drüsenkette mit Miliartuberkulose.)

Fig. 2.



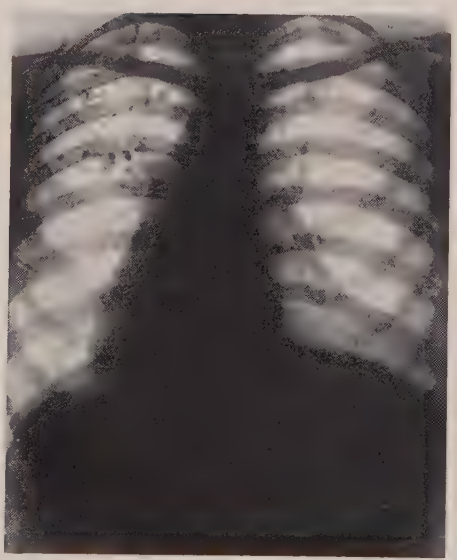
Sekundärinfiltrierung.

Fig. 3.



Hämatogene Streuung rechts (keine Miliartuberkulose!)
(seitenverkehrt).

Fig. 4



Hämatogene Spätstreuung. Heilung mit Verkalkung beim Erwachsenen (seitenverkehrt).

deren tuberkulöser Charakter und deren Häufigkeit übrigens nicht bestritten wurde, im Gegenteil die Ablehnung ihrer klinischen Bedeutung begründen half, ist problematisch.

Auf der Beobachtung der Pathologen über den Phthisebeginn fußte die Auffassung der Klinik. Die Bevorzugung der Oberlappen, namentlich der obersten Lungenpartien bei dem Beginn und dem Verlauf der Lungentuberkulose ist Altbesitz klinischer Erfahrung. Die Anschauung, daß nur der Nachweis der Tuberkelbacillen im Sputum die Diagnose der Lungentuberkulose begründen kann, die nach *Robert Kochs* Entdeckung des Bacillus eine Zeitlang Geltung hatte, mußte sehr bald der klinischen Feststellung weichen, daß es ein Stadium der geschlossenen Lungentuberkulose gibt, dessen Existenz durch das gesamte klinische Bild, den physikalischen Befund und den früheren oder späteren Nachweis der Bacillen, späterhin auch durch das Röntgenbild bewiesen wurde. Da die klinischen Erscheinungen und der physikalische Befund dieser Tuberkuloseform meist eine geringe Intensität und Extensität des Prozesses aufwiesen, gelegentlich auch die Tuberkelbacillen erst nach längerem Verlauf gefunden wurden, gelangte man zu der Annahme, daß man hier ein Stadium vor sich habe, das der offenen Lungentuberkulose vorausginge. Eine solche Auffassung stimmte ausgezeichnet zu den vorerwähnten Spitzenbefunden der Anatomen und ihrer Deutung der Phthiseentstehung; denn es mußte einleuchten, daß eine Tuberkulose der Lungen, die mit spärlichen Tuberkeln einsetzt, sich ganz langsam und zunächst durch Appositionswachstum ausbreitet und Verkäsung geringsten Umfanges ohne Erweichung zeigt, kein Sputum produziert und deshalb auch den Tuberkelbacillennachweis nicht gestattet. Man befand sich also bei dieser Vorstellung der Lungentuberkuloseentstehung in allerbester Übereinstimmung mit der pathologischen Anatomie und hatte zum Kopfzerbrechen keinen Anlaß. *Redeker* hat neuerdings ganz mit Recht darauf hingewiesen, daß man hier eine Hypothese vor sich hatte, für die der Beweis erst noch zu erbringen war und daß man sehr zu Unrecht den hypothetischen Charakter ganz und gar vergessen und den apikalen schleichenden Beginn der Lungenphthise zum Dogma erhoben hat.

Nachdem *Bremer* die Heilbarkeit der Lungentuberkulose durch geeignetes ärztliches Eingreifen praktisch bewiesen hatte, und diese Erfahrung im Laufe von Jahrzehnten Allgemeingut der Ärzte geworden war, ging man zu Ende des vergangenen Jahrhunderts unter Führung von *v. Leydens, v. Ziemssens* u. s. w. daran, die neue Methode der Heilbehandlung auch weitesten Kreisen der Bevölkerung durch Errichtung von Heilanstalten zugänglich zu machen. Der stürmischen Begeisterung der ersten Jahre der Heilstättenbewegung folgte indessen sehr bald ein Dämpfer, indem die Erfolge der Tuberkulosetherapie den Erwartungen nicht entsprachen und vor allem die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit nicht in zureichendem Maße gelang. Man hatte die Kurdauer stärker beschnitten, als es den Erfahrungen der Privatanstalten entsprach, hatte die körperliche Beanspruchung nach der Rückkehr ins Erwerbsleben und die Bedeutung der mit ihr wieder einsetzenden Schäden des sozialen Milieus unterschätzt, überdies ein Krankenmaterial in die Heilanstalten bekommen, in dem die vorgeschrittenen Phthisen stark überwogen. Der alsbald einsetzenden Kritik solchen Experimentes großen Stiles begegneten die Tuberkuloseärzte mit dem

Hinweis auf das Krankenmaterial, der Forderung geeigneter Krankenauswahl in der Richtung des Phthisebeginns; und so mußte die Entwicklung zum Ausbau der Frühdiagnose drängen, denn es lag ihr ob, durch gute Erfolge die Richtigkeit solchen Vorgehens zu erweisen. Da man den ersten Herd in den Lungenspitzen annahm, konzentrierte sich die Diagnostik auf dieses Gebiet und folgerichtig wurde die Untersuchung der Lungenspitzen mit allen Mitteln Methode der Wahl. Es darf an die Perkussionsverfahren von *Krönig, Goldscheider, Plesch* erinnert werden und an die Sorgfalt, die *Turban, Neumann* u. v. a. der Auscultation des Spitzengebietes zuwendeten. Es soll ausdrücklich anerkannt werden, daß die Verfeinerung der Untersuchungstechnik für die Herdauffindung sowohl wie für die Beurteilung des Umfanges und der Art der tuberkulösen Lungenveränderung in der vorröntgenologischen Ära namentlich, aber auch noch bis weit in das neue Jahrhundert hinein, das erst allmählich eine gute Röntgentechnik entwickelte, einen außerordentlichen Fortschritt bedeutete. Namentlich war es *Turbans* heute schwer zu erhaltendes Werk über die physikalische Untersuchung der Lunge, das geradezu Epoche machte und das im Verein mit seiner ebenso sorgfältigen Technik der Therapie ihn vor allem aus der Schar der neuen Tuberkuloseärzte hoch heraushob, sein unvergängliches Verdienst bleibt und es verständlich macht, daß gerade er Schule machte wie kein anderer unter seinen älteren Fachkollegen. Anderseits muß aber nachdrücklich hervorgehoben werden, daß die diagnostische Überbewertung der Spitzengebietsveränderungen zu einer Hypertrophie der Tuberkulosediagnostik führte. Wie so oft haben die Epigonen des Meisters Kunst ad absurdum geführt. Da man seit der Heranziehung der Röntgenaufnahme für die Diagnose der Lungentuberkulose gar nicht so selten den dokumentarischen Beweis in der Hand hatte, daß unzweifelhaft tuberkulöse Herde nur im Spitzengebiet der Platte zu sehen waren, schien sich die Hypothese des apikalen Tuberkulosebeginns auch röntgenologisch zu bestätigen. Auch hier suchte man nach einer Verbesserung der Technik, um noch kleinere Herdchen auf die Platte zu bringen und dem allerersten Tuberkulosebeginn näher zu rücken. Dieser Weg führte zur Ausbildung besonderer Verfahren der Spitzenfeldaufnahme, von denen sich in der Hauptsache die Technik von *Albers-Schönberg* eingebürgert hat; neuerdings wird sie zur Ergänzung der Lungen- und Übersichtsaufnahme mittels einer besonderen Kassette in den Abdominalschatten des Übersichtsbildes hineingelegt. Die als Phthisebeginn gewerteten physikalischen Minimalbefunde über den Spitzen, die in dieser Bedeutung immer wieder bezweifelt wurden, klinisch zu stützen, zog man für die Diagnose gewisse Labilitätserscheinungen heran, von deren Wesen und Bedeutung schon oben bei der Tuberkulose im Sekundärstadium die Rede war. Ein jahrzehntelanger Streit ging vor allem um die Bewertung geringfügiger Abweichungen der Körpertemperaturen und eine unübersehbare Literatur untersuchte den Wert der verschiedenen Meßverfahren und versuchte den Zehntelgrad festzulegen, der pathologische Veränderungen zur Voraussetzung hatte und für die Diagnose Tuberkulose herangezogen werden konnte. Man studierte neben der pathologischen Höhe auch die Beeinflussung der Körpertemperatur und suchte sie im gleichen Sinne auszuwerten. So entstand das klinische Bild einer initialen Tuberkulose, das im ganzen Tuberkuloseablauf nicht seinesgleichen hat, insbesondere nicht in der

subakuten und chronischen produktiven Tuberkulose, die nach klinischer Beobachtung unzweifelhaft fortschreitet und die ein solches als Toxinwirkung aufgefaßtes Symptomenbild — „beschwipst" nennt der Hofrat *Behrens* solche Kranke — nicht bietet. Und man fand auch keine Widersprüche darin, daß klinisch ein ausgesprochener Reizzustand vorhanden sein sollte, daß aber im Röntgenbild die parallele morphologische Reaktion etwa nach Art der Infiltrierungsform, die für die Aktivität im Sekundärstadium charakteristisch sind, nicht aufzufinden waren.

Freilich blieb auch solche diagnostische Kunst nicht unbezweifelt. Schon 1910 hatten *Neisser* und *Braeuning* in einer sorgfältigen Studie nachgewiesen, daß es eine große Gruppe von Kranken gibt, die in ihrer Labilität, insbesondere auch in der Höhenlage und in den Schwankungen ihrer Körpertemperatur, die klinischen Erscheinungen bieten, die man im obigen Sinne für die Diagnose der initialen aktiven Tuberkulose verwendet, die aber einen sicheren Spitzenbefund weder physikalisch noch röntgenologisch aufweisen. *Neisser* und *Braeuning* hatten zahlreiche solche Kranke im Krankenhaus sorgfältig beobachtet und ihr Schicksal über eine Reihe von Jahren verfolgt, dabei die Erfahrung gemacht, daß sich an den erwähnten klinischen Erscheinungen im Laufe der Jahre gar nichts änderte, daß aber ebenso wenig Zeichen einer aktiven fortschreitenden Lungentuberkulose gefunden wurden. Die Autoren glaubten dieses Krankheitsbild von der Tuberkulose absondern zu sollen und prägten dafür den etwas unglücklichen Ausdruck „Tuberkulosoid", schon deshalb unglücklich, weil er die stillschweigende Voraussetzung macht, daß es ein der Tuberkulose zugehöriges Krankheitsbild mit ähnlichen Erscheinungen wirklich gibt, eine Prämisse, die wiederum etwas in Rechnung stellt, was erst bewiesen werden soll. Die Bezeichnung hat sich auch im klinischen Gebrauch nicht eingebürgert, hauptsächlich allerdings wohl deshalb, weil die offizielle Meinung, in zahllosen Publikationen vorweg festgelegt, die neue Anschauung *Neissers* und *Braeunings* aufzunehmen nicht bereit war, vielmehr an dem liebgewordenen Initialbild der Lungentuberkulose festhielt.

Den Specificitäts- und Aktivitätsnachweis der Spitzentuberkulose zu erbringen, verwendete man unendliche Mühe, die in einer ungeheuren Literatur niedergelegt ist, auf die spezifische Diagnostik, deren ursprüngliche *Koch*sche Methodik quantitativ und qualitativ mit dem Bienenfleiße der Schüler variiert wurde, ohne daß bei allem mehr heraus kam, als der Meister schon gefunden hatte, die specifische Reagibilität des Tuberkuloseinfizierten nämlich. Besondere Geltung hatte und hat zum Teil noch heute der Nachweis der Herdreaktion, den man wiederum mit den Mitteln einer überfeinerten physikalischen Diagnostik zu erbringen versuchte; der Unsicherheitsfaktor wird so nicht ausgeschaltet: die Katze beißt sich in den Schwanz. Aus Beobachtungen von Tuberkulinüberdosierungen bei Kindern kennen wir das Bild der großartigen perifokalen Entzündung als Herdreaktion. Die Behauptung, daß eine tuberkulöse Herdreaktion perkussorisch nachgewiesen werden kann, schien mir nur glaubhaft, wenn eine perifokale Entzündung großen Umfangs das Substrat dieses Reaktionsnachweises abgab. Ich habe jahrelang immer wieder bei den im Verlauf wissenschaftlicher Tuberkulinprüfungen vorkommenden Allgemeinreaktionen versucht, die Herd-

reaktion bei tertiären Phthisen auf die Platte zu bekommen; es ist mir nie gelungen, und ich stehe deshalb wie auch auf Grund vielfältiger eigener Erfahrung dem physikalischen Nachweis der Herdreaktion recht skeptisch gegenüber. Auf der ganzen Linie also begegnen wir der Erscheinung einer Überfeinerung und Überbewertung der Methodik zwecks Stützung einer Hypothese, deren Unsicherheit man gleichsam im Gefühl zu haben schien.

Die Reaktion gegen diese Überfeinerung begann vor rund 25 Jahren. *Hammer* wies schon 1902 an seinem Heidelberger poliklinischen Material nach, daß beim I. Stadium der Lungentuberkulose poliklinische Behandlung die gleichen Erfolge erziele wie Heilstättenbehandlung, ein Ergebnis, das *Croissant* an einem größeren Material der gleichen Klinik 1907 bestätigt fand. *Senator* und *A. Fraenkel* unterzogen das Heilstättenmaterial einer kritischen Beurteilung, die 1907 in Aufsätzen *Cornets, Grotjahns* und *Frankenburgers* verschärft hervortrat. Ich selbst habe 1912 mitgeteilt, daß von 2000 Kranken der Heilstätte Müllrose 35% nicht tuberkulös befunden wurden. Erneut setzte die Prüfung der Heilstättenerfolge während des Krieges ein. *Büttner-Wobst* fand 55% von 400 nachuntersuchten Heilstättenpatienten nicht tuberkulös, *Heinecke* legt zwei Drittel der zahlreichen Fehldiagnosen ausdrücklich der physikalischen Spitzendiagnostik zur Last. Als einer der bis heute lebhaftesten Rufer im Streit um die von der Spitzendiagnostik abhängige Materialpolitik der Heilanstalten ist hier noch *Blümel* zu nennen, der während des Krieges 60% nachuntersuchter Heilstättenpfleglinge als nicht tuberkulös befand und seither die Umstellung der Heilbehandlungsauslese nachdrücklich immer wieder forderte.

Einem Abebben des Interesses für diese Streitfrage nach den heftigen Erörterungen der letzten Kriegsjahre folgte schon 1923 eine neue Attacke. *Braeuning* hatte das Schicksal von Kranken mit geschlossener Spitzentuberkulose über eine Reihe von Jahren verfolgt mit dem Ergebnis, daß nur 7% dieser Kranken eine fortschreitende Tuberkulose aufweisen, 93% also einen inaktiven Spitzenherd hatten, der inaktiv geblieben war. Da dieses wichtige Resultat *Braeunings* indessen in einem das Schicksal Tuberkulosekranker verschiedener Kategorien verfolgendem Aufsatz- und Tabellenwerk enthalten war, fand es in der Literatur zunächst nicht die ihm zukommende Beachtung. *Braeuning* war in seinen Schlußfolgerungen einen Schritt weiter gegangen als seine Vorläufer im Kampf gegen die Bewertung der Spitzentuberkulose; denn während diese die Spontanheilung der Spitzenprozesse schon seit Jahrzehnten nachdrücklichst betont und durch klinisches Material belegt hatten, glaubte *Braeuning* von einer Sonderform der Tuberkulose sprechen zu sollen, die überhaupt nicht oder doch nur unter besonderen Umständen in einem kleinen Prozentsatz zur fortschreitenden Tuberkulose führt. *Braeunings* Ergebnisse wurden bald bestätigt, u. zw. bemerkenswerterweise in fast absoluter Übereinstimmung des Prozentverhältnisses zunächst von *Lydtin*, der das große Material der *Rombergs*chen Klinik einer sorgfältigen Nachprüfung unterzog und bei 450 verfolgten Spitzentuberkulosen ebenfalls 7% fortschreitend Erkrankte oder Verstorbene feststellte. 1928 berichteten *Redeker* und *Walter* über 144 bis zu sechs Jahren beobachtete Spitzentuberkulosen, von denen 5·5% eine phthisische Entwicklung aufwiesen und *Kayser-Petersen* teilte auf dem Tuberkulosekongreß in Wildbad seine Untersuchungsreihen mit, die, mit Hilfe der

Thüringischen Landesversicherungsanstalt durchgeführt, das Schicksal von 247 in den Jahren seit 1910 behandelter Kranker mit Lungentuberkulose Stadium I verfolgten und 6·9% an fortschreitender Lungentuberkulose erkrankt ermittelten. Das Material ist heute groß genug, um einen sicheren Schluß zuzulassen und dieser Schluß kann nur lauten, daß abgesehen von hier nicht zu erörternden Überdiagnosen auf Grund der Überbewertung minimaler oder ungewisser physikalischer Befunde und unspecifischer uncharakteristischer klinischer Erscheinungen, Überdiagnosen, die nach unseren Erfahrungen außerordentlich häufig sind, die klinisch u n d röntgenologisch sichergestellte Spitzentuberkulose keineswegs ohneweiters Gegenstand der Therapie und insbesondere einer Heilbehandlung werden darf. Wir müßten bei solchem Vorgehen bei genügender Verfeinerung unserer Technik dahin gelangen, bis zu 90% der Erwachsenen, wenn wir *Loeschcke* folgen wollen, einer Heilbehandlung wegen Lungentuberkulose zu unterziehen, wozu wir nach Statistiken vieler Anstalten bereits auf dem besten Wege waren. Für die Spitzentuberkulose ist der Nachweis einer Behandlungsbedürftigkeit in jedem Falle gesondert und mit größter Sorgfalt zu erbringen, soll anders nicht unsere ärztliche Kunst ein Experimentieren am untauglichen Objekt sein. Dieser Nachweis kann nicht durch jene unspecifische Labilität glaubhaft gemacht werden, die eine Kulturerscheinung oder richtiger gesagt eine Zivilisationserscheinung ist und mit der Tuberkulose nichts zu tun hat. Er kann sich stützen auf den Reflex pathologischer Organprozesse, die wir in den Blutbildveränderungen (Blutkörperchensenkung, weißes Blutbild) finden, durch klinische Symptome unbezweifelbarer Natur (Pleuritis exsudativa, Hämoptyse) oder durch eine einwandfreie Feststellung des Fortschreitens, die unbezweifelbar röntgenologisch, weit unsicherer physikalisch erbracht wird. Dem Einwand, es könnte bei dieser Art des Zuwartens die Kranken oder richtiger die Bedrohten irgend einen gesundheitlichen Schaden erfahren, wird in seltenen Fällen und nur dann bestätigt, wenn der Kranke sich aus Leichtsinn der ihm auferlegten exakten Beobachtung entzieht, eine Einzelbeobachtung, die uns nicht veranlassen darf, jene 93% nie aktiv werdenden Spitzenprozesse ebenfalls einer Heilbehandlung zu unterziehen. Das umsoweniger, als mit einer solchen prophylaktischen Heilbehandlung die Gewähr gegen eine Progredienz, die jederzeit interkurrenten Störungen folgen kann, nicht einmal für das nächste Vierteljahr geboten ist. Ich würde sehr gern *Ritters* Vorschlag auf dem Wildbader Kongreß folgen, die Infiltrate zu verhüten, statt sie zu heilen. Wenn er das sozial-hygienisch, d. h. durch Bekämpfung der Infektionsgefahr ins Werk setzen will, so wäre an einen gewissen Erfolg wohl zu glauben, wenn auch, wie weiter noch darzulegen ist, der Prozentsatz exogener Phthiseentstehung durchaus unsicher ist; meint *Ritter* mit seinem Rat aber vorbeugende Heilbehandlung, so beharren wir im alten System nachgehender Heilbehandlung, dessen Wert höchst problematisch ist.

Es war in dem vergeblichen Kampf gegen die herrschende Lehrmeinung und ihre für die Bekämpfung der Tuberkulose verhängnisvollen praktischen Folgen — hatten es doch viele große Heilanstalten dahin gebracht, viele Jahre lang 80—90% geschlossene Tuberkulosen in ihrem Material zu haben — eine gewisse Sterilität nicht zu verkennen. Die Verneinung ist außerdem psychologisch stets schwächer als die Bejahung.

Versuche einer positiven Lösung des Problems des Phthisebeginns hatten Vorläufer im Versuch einer klinischen Klassifizierung der Tuberkuloseformen. Schon 1910 hatte der Heidelberger *A. Fraenkel* auf Grund von klinischen Beobachtungen und von Sektionsuntersuchungen zusammen mit *E. Albrecht* den Versuch gemacht, das *Turban-Gerhardt*sche Schema der Einteilung der Lungentuberkulose, das als ein erster Versuch seinerzeit einen wichtigen Fortschritt bedeutete und sich besonders für die statistische Erfassung des Krankenmaterials brauchbar erwiesen hatte, zu ersetzen oder zu ergänzen. *Turbans* Stadienlehre baut sich bekanntlich auf der Ausdehnung des durch physikalische Untersuchungen festgestellten Umfangs der Lungenveränderungen auf, aber es haftete ihr eine gewisse Starre an; klinisch divergente Krankheitsbilder müssen in das Schema wie in eine Zwangsjacke hineingepreßt werden. *Fraenkel* versuchte in seiner klinischen Erfassung dem pathologisch-anatomischen Bilde gerecht zu werden, u. zw. nicht nur der anatomischen Ausdehnung, sondern auch der anatomischen Qualität. Er unterschied 1. die indurierenden cirrhotischen Prozesse, 2. die knotigen bronchial, peribronchial und perivasculär fortschreitenden Prozesse und 3. die käsigen pneumonischen Prozesse und gab wichtige klinische und röntgenologische Merkmale für die Unterscheidung dieser Formen an. *Fraenkels* bedeutsame Untersuchungen wurden zunächst merkwürdig wenig beachtet. Es war die pathologische Anatomie, besonders *Aschoff* und seine Schule, die der auf den toten Punkt gelangten Klinik der Lungentuberkulose neue Bahnen wies, sie gleichsam, so merkwürdig es klingt, zu neuem Leben erweckte. *Aschoff* und sein Schüler *Nicol* studierten in sorgfältigen histologischen Untersuchungen den tuberkulösen Lungenherd bezüglich seines Sitzes und seiner morphologischen Struktur und gelangten zu dem Resultat, daß die alte *Virchow-Orth*sche Dualitätslehre zu Recht bestehe. Bekanntlich hatte *Virchow* die käsige Pneumonie völlig von der eigentlichen Tuberkulose *Laënnecs* trennen zu sollen geglaubt und einen ätiologischen Zusammenhang geleugnet. Die Entdeckung des Tubekelbacillus beseitigte den Irrtum, aber *Orth* hielt an der grundsätzlichen Unterscheidung des Epithelioidtuberkels und des exsudativen Herdes fest, während andere Pathologen, auf der entzündlichen Natur beider Prozesse fußend, ihre morphologische Untrennbarkeit vertraten. Aus der Dualitätslehre entwickelte *Aschoff* eine anatomische Einteilung der Lungentuberkulose, deren wesentliche Merkmale in der Unterscheidung der mehr oder minder akut entzündlichen exsudativen und der chronisch entzündlichen produktiven Herde aufgebaut ist.

Aschoffs neue Untersuchungen, seitens der pathologischen Anatomie in den nächsten Jahren lebhaft umstritten, insbesondere von *Ribbert* bekämpft, berührten in dem Augenblick die Klinik fruchtbringend, als sein Schüler *Graeff* zusammen mit dem Kliniker *Küpferle* an vergleichenden röntgenologischen und anatomischen Untersuchungen den Beweis erbrachte, daß die Röntgenaufnahme in weitgehendem Maße die Unterscheidung exsudativer und produktiver Herde sowie der Sekundärentwicklung, der Induration und des Zerfalls gestattet. Aus vergleichenden klinischen röntgenologischen und anatomischen Untersuchungen an 150 Fällen entwickelte nun *Ulrici* das klinische Bild der exsudativen, produktiven und cirrhotischen Phthise, an dessen Ausbau *Romberg* und seine Schüler, *Bacmeister* u. a. bedeutsamen Anteil hatten. Die Aufstellung der neuen

Krankheitsbilder begegnete vor allem auf Seiten der pathologischen Anatomie einer ablehnenden Stellung. Es wurde darauf hingewiesen, daß das autoptische Bild der Lunge nur ausnahmsweise rein produktive oder rein exsudative Veränderungen biete, daß überwiegend beide Prozesse in mehr oder minder inniger Durchmischung angetroffen werden, und daß die anatomische Untersuchung keine Möglichkeit biete und es nicht wahrscheinlich machen kann, daß die Unterscheidung produktiver und exsudativer Herdbildung das Verständnis des Lungentuberkuloseablaufs zu fördern geeignet sei. Hier konnten die Kliniker aber mit Recht darauf hinweisen, daß ihre Methodik mit der Verfolgung der Entwicklung und ihrer Etappen über längere Perioden im Verein mit einer gewissen Möglichkeit, durch das Röntgenbild eine Reihe von anatomisch wenigstens angedeuteten Zustandsbildern der Lunge aufzustellen, der anatomischen Forschung überlegen ist, die nur das Endbild sieht, dieses zwar sehr viel genauer analysieren kann, aber für das Verständnis seiner Genese immer auf mehr oder minder unsichere Rückschlüsse angewiesen ist. Die neue klinische Einteilung wurde übrigens auch von klinischer Seite in Zweifel gezogen und abgelehnt, so von *Friedrich v. Müller* u. a., besonders lebhaft von *Ziegler,* u. zw. mit dem Hinweis auf die klinische und röntgenologische Schwierigkeit und die sich daraus ergebende Unsicherheit solcher Unterscheidungen und mit dem zweiten Argument, daß auch nach klinischer Erfahrung im klinischen Bilde sich beide Herdbildungsarten überkreuzen. Wenn *Redeker* neuerdings feststellen zu können glaubt, daß es eine exsudative und eine produktive Phthise im Sinne einer gegenpolaren Wesensverschiedenheit nicht gibt, so ist dem entgegenzuhalten, daß von einer gegenpolaren Wesensverschiedenheit schon deshalb nicht wohl die Rede sein kann, weil beide pathomorphologische Prozesse ätiologisch einheitlich sind, also nur Varianten der Gewebsreaktion auf einen bakteriell oder richtiger vielleicht bakteriell-toxisch einheitlichen Insult bedeuten, eine Reaktion, die von der Empfindlichkeit des Organismus allgemeiner und specifischer Natur gesteuert wird. Die Unterscheidung der Gewebsreaktionen ist die Grundlage unserer neuesten phthiseogenetischen Auffassung. *Redekers* These gilt nun wohl nicht der Unterscheidung der beiden morphologischen Reaktionsarten, sondern es liegt der Nachdruck wohl auf der Ablehnung der Bezeichnung exsudative und produktive Phthise als Gesamtbild, eine Ablehnung, die schon rein dogmatisch verstanden nicht berechtigt ist, weil es tatsächlich gar nicht so wenige Phthisen gibt, die klinisch wie auch anatomisch einen rein exsudativen oder rein produktiven Charakter haben, die also im wesentlichen in einer bestimmten allergischen Phase ablaufen. Mit dieser Feststellung soll natürlich nicht geleugnet werden, daß im Gesamtablauf der Tuberkulose vom Moment der Erstinfektion ab ein Phasenwechsel angenommen werden muß; für das klinische Urteil liefert aber das Festhalten an einer Entwicklungsrichtung den Schlüssel des Verständnisses, und die Ausschaltung der Unterscheidung solcher Krankheitsbilder würde einen Rückschritt bedeuten.

Einen sehr wichtigen Einwand gegen die Aufstellung des klinischen Bildes der exsudativen Phthise erhob *Tendeloo,* indem er bei kritischer Stellungnahme zur neuen Qualitätsdiagnose darauf hinwies, daß unter dem röntgenologisch-klinischen Bilde des exsudativen Herdes anatomisch ungleichwertige Befunde zusammengefaßt werden, nämlich einerseits die perifokale Entzündung und

anderseits die Verkäsung. Anatomisch stelle die perifokale Entzündung oder, wie *Tendeloo* sagte, die kollaterale Entzündung eine Reaktion dar, die einerseits die Rückbildung durch Resorption oder Induration, anderseits die Verkäsung erfahren kann, deren Schicksal aber aus dem anatomischen Zustandsbild nicht abzuleiten ist. Demzufolge forderte *Tendeloo* die strenge Auseinanderhaltung beider Vorgänge, eine Forderung, der die Klinik mit ihren damaligen eben erst gewonnenen Anschauungen über die röntgenologisch-klinische Differenzierung der intrapulmonalen Herdbildung indessen nicht gewachsen war. Wie weiterhin gezeigt werden soll, hat die Beobachtung, insbesondere am Frühinfiltrat, die Möglichkeit gegeben, die Rückbildungsfähigkeit der perifokalen Entzündung zu studieren, doch ist leider auch heute die Klinik noch nicht in der Lage, den momentanen Zustand des exsudativen Herdes und insbesondere den Umfang der bereits eingetretenen Verkäsung zu ermitteln. Immerhin hat, wie wir noch sehen werden, die neue Erkenntnis über die sog. Qualitätsdiagnose wesentlich hinausgeführt und eine gewisse Einschränkung der klinischen Begriffe produktive und exsudative Phthise bedingt.

Bevor wir uns der neuesten Periode in der Entwicklung der Phthiselehre zuwenden, müssen wir eines Zwischenfalls gedenken. Ein ganz neuer Gedanke nämlich alarmierte die Geister, als wiederum *Aschoff* das Problem der Reinfektion anschnitt und sein Schüler *Puhl* den Reinfektionsherd beschrieb. *Aschoff* suchte die Brücke vom abortiv gewordenen Primärstadium *Rankes* zur tertiären Phthise, die er anatomisch vermißte und die er teils auf Grund klinischer und epidemiologischer Erfahrung, teils nach seinen anatomischen Studien in der exogenen Neuherdbildung erblicken zu sollen glaubte. Für solche Wiederanknüpfung des abgerissenen Fadens pathomorphologischen Geschehens gibt es zwar in der Pathologie kein Analogon; denn wenn wir, bei der Lues zum Beispiel, von Reinfektion sprechen, so hat sie das biologische Abklingen der Erstinfektion, also den dem Virus gegenüber wieder jungfräulich gewordenen Organismus zur Voraussetzung. *Aschoffs* Gedanken aber gingen andere Wege. An *Robert Kochs* Fundamentalversuch der Reinfektion anknüpfend suchten sie den veränderten Ablauf der Zweitinfektion durch die Wirkung der biologisch noch tätigen Erstinfektion zu verstehen. Der *Puhl*sche Herd ist ein verkalkter oder stark kalkimprägnierter Herd, meist in den Lungenspitzen oder doch im Obergeschoß der Lunge gelegen. Er unterscheidet sich vom Primärherd, den *Küss, Ghon, Ranke* beschrieben, einmal durch seine Lage, denn der Primärherd sitzt fast niemals in der Lungenspitze, und zweitens ist der Primärherd überwiegend ein Solitärherd und selten ein mehrfacher, während der *Puhl*sche Herd nur in der Spitze oder doch im obersten Teil des Oberlappens vorkommt und gern multipel auftritt. Der Primärherd ist klein und rund, der *Puhl*sche Herd groß und von unregelmäßiger Form. Das Hauptunterscheidungsmerkmal indessen ist die für den Primärherd obligate, oben als Primärkomplex beschriebene Beziehung zur regionären Drüse, die der *Puhl*sche Herd regelmäßig vermissen läßt; und das eben war es, was *Aschoff* bei seinen Untersuchungen auffiel und was er als den veränderten Ablauf der späten Neuherdbildung auffaßte. Es sei der Vollständigkeit halber erwähnt, daß *Puhl* weitere Unterscheidungsmerkmale beider Herde auch in ihrer Morphologie fand, z. B.

der Verknöcherung bei dem Primärherd und ihrem Fehlen bei seinem Neuherd, Unterschiede in der specifischen und unspecifischen Kapsel u. dgl. m. beschrieb, ohne daß auf diese Dinge hier näher eingegangen werden soll. So interessant und wichtig die neu gefundenen Ergebnisse und die neue Auffassung waren, so muß doch unterstrichen werden, daß die exogene Entstehung des neuen Herdes durch den anatomischen Befund nicht gestützt wird. Um diese Frage der Reinfektion drehte sich aber zunächst ausschließlich die stürmisch einsetzende Erörterung, die auf der Tuberkulosetagung in Koburg ihren Höhepunkt erreichte. Es ging gar nicht um den *Puhl*schen Herd und ob er exogen entstanden war. Der *Puhl*sche Herd, den die Klinik nicht einmal in diesem Zustand, geschweige denn als frischen Herd kannte und würdigen konnte, war in seiner von *Aschoff* proklamierten Bedeutung als Ausgangspunkt der tertiären Phthise vorerst klinisch nicht zu beurteilen. Die Erörterung über die Frage der Superinfektion stützte sich deshalb auch nicht auf bestimmte klinische oder röntgenologische Befunde, sondern knüpfte an frühere statistische Untersuchungen über die Ehegattentuberkulose, die Tuberkulose des Pflegepersonals und an klinische Einzelerfahrungen an, ohne wesentlich Neues zum Problem beibringen zu können. Sicherlich wäre diese Erörterung über die Superinfektion bald im Sande verlaufen, wenn nicht neue Beobachtungen das Interesse wieder wachgerufen hätten.

Es war *Assmanns* Mitteilung über eine typische Form isolierter tuberkulöser Lungenherde im klinischen Beginn der Erkrankung, die die Aufmerksamkeit auf einen im Röntgenbild wohl charakterisierten Herd lenkte, den er bei klinisch ganz frischen Prozessen, u. zw. fast ausschließlich bei jugendlichen beruflich exponierten Personen beobachtete. *Assmann* läßt die Frage offen, ob diese infraclaviculären Herde auf aerogenem oder hämatogenem Wege entstanden sind, neigt aber für seine Fälle zur Auffassung einer aerogenen Entstehung infolge einer durch die Ungunst der Zeitverhältnisse überwertig werdenden beruflichen Superinfektion. *Assmann* weist bereits eindrucksvoll auf die frühzeitige Erweichung dieser frischen Herde und die mit ihr eintretende Gefahr der akuten Ausbreitung und die Notwendigkeit frühzeitiger Ruhigstellung der Lunge hin.

In den Schlußfolgerungen aus der Beobachtung dieses neu gefundenen Herdes ging *Redeker* in seinem Aufsatz vom Jahre 1926 über die infraclaviculären Infiltrate, ihre Entwicklungsformen und ihre Stellung zur Pubertätsphthise und zum Phthiseogeneseproblem wesentlich über das hinaus, was *Assmann* aus seinen Beobachtungen geschlossen hatte. Aber bevor wir uns diesem wichtigen Aufsatz *Redekers* zuwenden, müssen wir mit *Redeker* feststellen, daß *Assmanns* Beobachtungen doch nichts vollkommen Neues berichteten, daß vielmehr seine Arbeit Vorläufer in der deutschen und ausländischen Literatur aufweist, die weit zurückreichen. *Redeker* hat in seiner Arbeit vom Jahre 1927 die französische Literatur eingehend gewürdigt. Es ist festzustellen, daß mangels einer Kenntnis der *Ranke*schen Periodenlehre die französische Literatur eine Unterscheidung der Sekundärinfiltrierungen und Frühinfiltrate, eine Unterscheidung, die für das Verständnis der Phthiseogenese so außerordentlich wichtig ist, nicht kennt. Wichtig ist den französischen Autoren die ja häufig zu beobachtende, aber in der deutschen Literatur als völlig sekundär behandelte Beziehung der Infiltrierungen zur Pleura, u. zw. sowohl zur thorakalen wie

auch zur interlobären Pleura. Demzufolge haben sie für diese Krankheitsbilder die Bezeichnungen Corticopleuritiden und Periszissuritiden geprägt, also die sekundäre Pleurabeteiligung als das Wesentliche des pathologischen Vorgangs angesehen. Wichtig ist, daß die französische Literatur einerseits diese ganzen Infiltrierungsformen von der Spitzentuberkulose ausdrücklich abtrennt, anderseits aber von der Bedeutung dieser entzündlichen Herdbildung für den Beginn und die Weiterentwicklung der Lungentuberkulose keine Kenntnis hat. Auch in der deutschen Literatur findet man den infraclaviculären Herd beschrieben und in Röntgendiagrammen dargestellt. *Rieder* glaubte diesen Herd als einen Beweis dafür ansehen zu dürfen, daß die Lungentuberkulose entgegen der Lehre der Pathologie vom Hilus, insbesondere von den Hilusdrüsen, direkt auf das Lungengewebe übergreift und *Stürtz* meinte den Weg, den das Virus von den Drüsen aus nimmt, in den sog. *Stürtz*schen Strängen, jener streifigen, vom Hilus apikalwärts ziehenden Zeichnung, röntgenologisch nachweisen zu können (Tafel IV, Fig. 3). Beide Autoren haben also eine von der phthisiogenetischen Bedeutung des Frühinfiltrats grundlegend abweichende Vorstellung. *Grau* hat darauf hingewiesen, daß sich unterhalb des Schlüsselbeines ein Locus minoris resistentiae der Lunge nachweisen läßt, der zu besonders schweren Veränderungen an dieser Stelle Anlaß gebe, aber er meint, daß diese Herde von der in der Spitze angesiedelten Tuberkulose ihren Ausgang nehme. *Grass* hat das Frühinfiltrat als eine besondere Herdform 1923 als Entzündung an beliebiger Stelle erwähnt und im Sinne eines Superinfektionsherdes bzw. Primärherdes gedeutet. Wichtig erschien es mir, in einer früheren Arbeit darauf hinzuweisen, daß mein früherer Mitarbeiter *Traub* mich auf eine Beschreibung des Frühinfiltrats in der amerikanischen Literatur aufmerksam machte, eine Beschreibung, die nicht nur *Assmanns* Arbeit vorausgeht, sondern auch die Bedeutung des Herdes klar erfaßte. Es handelt sich um das Lehrbuch von *Wessler* und *Jaches* „Röntgenology of the chest", in dem *Wessler* unter Belegung mit zahlreichen Röntgenbildern das Frühinfiltrat beschreibt, den Herd als „the early tuberculosis" bezeichnet und seine Bedeutung hervorhebt.

Die Anschauung *Redekers* weist dem Frühinfiltrat eine Sonderstellung im Bilde der Phthisiogenese an, u. zw. gleichsam eine Centralstellung. Darnach ist das Infiltrat eine häufige Frühform der nachkindlichen Tuberkulose, die eine vielfältige Möglichkeit der Weiterentwicklung besitzt, z. B. einerseits zur infraclaviculären Einschmelzung und Aspirationsaussaat, anderseits zu den bekannten tertiären Formen. Überraschend ist die Rückbildungsfähigkeit dieser exsudativen Herdformen. 1927 bezeichnete *Redeker* die Annahme vom gesetzmäßigen Zusammenhang der sog. Spitzentuberkulose mit der Erwachsenenphthise als Irrlehre; die tödliche Erwachsenenschwindsucht entstehe fast niemals aus der Spitzentuberkulose. Die erste objektiv nachweisbare Erscheinung der Erwachsenenphthise sei fast immer ein exsudatives Infiltrat, das akut entsteht und rasch wächst, infraclaviculär oder im Mittelfeld sitzt aber fast niemals in der Spitze, nur geringe Erscheinungen machen kann und geringe physikalische Veränderungen darbietet. Die Allergie des Frühinfiltrats wird gekennzeichnet durch die sehr auffallende perifokale Entzündung, die der frühsekundären weitgehend entspricht.

Die neugefundenen oder vielleicht wiedergefundenen, in ihrer Bedeutung für den Beginn der Lungentuberkulose und die Phthisiogenese aber erst jetzt erkannten Infiltrate zeitigten bald eine umfangreiche Literatur, zunächst vor allem im deutschen medizinischen Schrifttum. Als erste nahmen *Romberg* und sein Schüler *Lydtin* zu dem Problem der Phthiseentstehung Stellung. *Lydtin* erblickte das wesentliche Kennzeichen der Herdbildung in der starken perifokalen Reaktion und reihte sie deshalb in das Sekundärstadium *Rankes* ein, eine Auffassung, die übrigens auch *Redeker* teilte, während *Romberg* das Vorkommen der perifokalen Entzündung im Stadium des Primäraffekts, der anschließenden Periode und bei tertiärer Lungentuberkulose unterstreicht und in der Bezeichnung als sekundäre Infiltrierungen eine Überspannung des *Ranke*schen Einteilungsprinzips erblickt, ein Standpunkt, den *Ulrici* teilt, indem er das Frühinfiltrat als am Angelpunkt der sekundären Generalisation und der tertiären Beschränkung auf das Organ stehend den isolierten Phthisen zurechnet. Das Frühinfiltrat wurde als typischer Erstherd der Lungenphthise des weiteren von *Nicol, Braeuning, Simon, Grass, Ickert* anerkannt. In der ausländischen Literatur hat man bisher zu dem die deutsche medizinische Wissenschaft so lebhaft bewegendem Problem noch merkwürdig wenig Stellung genommen, doch begegneten Vorträge des Verfassers in Prag, Budapest und Moskau im Jahre 1927 einem lebhaften Interesse für den hier erörterten Fragenkomplex.

In einer Arbeit vom Jahre 1927 stellt *Redeker* 10 Entwicklungsreihen tuberkulöser Lungenherdbildungen auf, die hier, des Interesses halber, das sie verdienen, skizziert seien.

1. Entwicklungsreihe der manifestationslosen Primärinfektion, die über frühzeitige uncharakteristische klinische Erscheinungen zur symptomlosen positiven Tuberkulinreaktion führt.

2. Die Reihe der Primärinfiltrierung. Sie wurde oben in ihrer röntgenologischen Eigenart beschrieben und führt bei günstiger Entwicklung zum verkalkten Primärkomplex, bei ungünstiger Entwicklung zur primären Kaverne und zur verkäsenden primären Lungentuberkulose.

3. Die Reihe der Bronchialdrüsentuberkulose umfaßt die Bilder der käsig-tumorigen Drüsentuberkulose, der Sekundärinfiltrierung, der hämatogenen Metastasierung und der verkalkten Bronchialdrüsentuberkulose.

Als 4. Reihe wird die perihiläre Sekundärinfiltrierung gesondert behandelt, die bei günstigem Ablauf zur Ausbildung des oben erwähnten Indurationsfeldes und der periadenitischen Schwarte führt, bei ungünstigem Ablauf zur intrapulmonalen Herdbildung und über die intrapulmonale Hilustuberkulose zur sekundären Phthise; sie kann in tertiäre Bilder übergehen.

Die 5. Reihe der isolierten Lungeninfiltrierung mit pulmonalem Fokus geht von der sekundären Lungeninfiltrierung aus, die also der perihilären Infiltrierung ausdrücklich entgegengestellt wird, führt aber im übrigen zu den gleichen Bildern wie die Reihe 4.

Die 6. Reihe der hämatogenen pulmonalen Ausstreuungsformen bringt die Klinik der milden Generalisation mit ihrer protrahierten Durchseuchung und der Übergangsmöglichkeit in die sekundäre und tertiäre Phthise.

Die wichtige 7. Entwicklungsreihe des Frühinfiltrats führt bei günstigem Ablauf zur Resorption oder zur Induration des Infiltrats, bei ungünstigem Ablauf zur Verkäsung, Einschmelzung, Aspirationsaussaat, zur Tochterinfiltratbildung und zur Einschmelzung der neuen Herde oder im ungünstigsten Falle zur raschen Ausdehnung des Frühinfiltrats und zur lobulären konfluierenden exsudativ-pneumonischen Phthise. Die protrahierte Entwicklung kann zur kranialen Proliferation und damit zur produktiv cirrhotischen Spitzenspätform hinüberleiten. Das Frühinfiltrat steht somit am Ausgangspunkt sämtlicher Tuberkuloseformen.

Auch die 8. Entwicklungsreihe des posttertiären Nachschubes ist von besonderer Bedeutung, weil sie die akute Verschlimmerung im Verlauf der chronischen Phthise als Sonderform klassifiziert. Sie hat die subchronische oder chronische Phthise zur Voraussetzung, zeigt die akute Phase der neuen exsudativen Entzündung und des toxischen Choks und führt über die proliferierende Metastase mit toxischer Labilität im günstigen Falle zur tertiären Stabilisierung zurück, im ungünstigen Falle in der allergischen Erschöpfung zum Endstadium.

Die 9. postpleuritische Entwicklungsreihe geht von der tuberkulösen Pleuritis in ihrem akuten Zustand der einmaligen oder rezidivierenden pleuropulmonalen Infiltration zum stabilen Bild der pleuritischen Schwarte, insbesondere der Spitzenschwarte.

Die 10. pneumonokoniotisch-tuberkulöse Entwicklungsreihe schließlich umfaßt die besonderen Bedingungen des Tuberkuloseablaufs bei gleichzeitiger Pneumokoniose.

Redeker macht also hier den Versuch, den gesamten Tuberkuloseablauf von der Erstinfektion ab in Entwicklungsreihen zu gruppieren. Es ist zusammenzufassen, daß die beiden ersten Entwicklungsreihen dem Primärstadium *Rankes*, die 3. bis 6. Reihe dem Sekundärstadium entsprechen. Die 7. Reihe des Frühinfiltrats leitet hinüber zur tertiären isolierten Organphthise *Rankes*, während die 8. und 9. Reihe besondere Entwicklungen innerhalb dieses tertiären Stadiums beschreiben und die 10. Reihe gleichsam als Anhang abweichenden Entwicklungen infolge besonderer Verhältnisse gewidmet ist. *Redeker* hat sich bei der Aufstellung dieser Reihen auf die intrapulmonale Herdbildung und ihre Entstehung aus der wichtigsten, vom pulmonalen Primärherd ausgehenden Ausbreitung über die Bronchialdrüsengruppe und die paratracheale Drüsenkette beschränkt und die extrapulmonalen Primärherde wie auch die extrapulmonale hämatogene Herdsetzung mitsamt der hämatogenen Miliartuberkulose außer Betracht gelassen, also auf die Vollständigkeit *Ranke*scher Gesamtbetrachtung bewußt verzichtet. Der fürsorgerischen und internen Erfassung steht in der Regel ein Material zur Verfügung, in dem sowohl die Pathologie extrapulmonaler Primärherde wie auch die extrapulmonale Streuung wenig vertreten ist; es bleibt zu wünschen, daß die in diesen Entwicklungsreihen vorgetragenen für das Verständnis der Phthisiogenese so außerordentlich wichtigen Zustandsbilder und die aus ihnen abgeleiteten typischen Abläufe nach der angedeuteten Richtung ergänzt werden, eine Aufgabe, die allerdings die Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen zur unabweislichen Voraussetzung hat.

Die in der 7. Entwicklungsreihe *Redekers* zusammengefaßten Zustandsbilder der Lungenphthise, die auf das Frühinfiltrat zurückgehen, versuchte *Ulrici* in einer schematischen Darstellung in einen anschaulichen organischen Zusammenhang zu bringen. Das Frühinfiltrat entspricht anatomisch unzweifelhaft einem centralen tuberkulösen Fokus mit ausgedehnter perifokaler Entzündung und wie von der Primärinfiltrierung und der Sekundärinfiltrierung, so lernte insbesondere am Frühinfiltrat die Klinik aus der röntgenologischen laufenden Beobachtung die Rückbildungsfähigkeit der perifokalen Entzündung kennen und damit die eine Entwicklungsrichtung solcher Herdbildung. *Tendeloos* oben besprochene Forderung der Unterscheidung der Exsudation und der Verkäsung kommt also hier klinisch zu ihrem Recht. *Redeker* unterschied die Resorption und die Induration, doch dürfte anatomisch der Vorgang so sein, daß beide Vorgänge nebeneinander herlaufen, und es nur von der Ausdehnung der Herdbildung einerseits und der Schnelligkeit des Ablaufs anderseits abhängt, welchen Umfang die indurative Umwandlung des Herdes annimmt und ob sie somit seine röntgenologische Erfassung nach der Rückbildung noch zuläßt. Mit dieser Rückbildung ist der pathologische Vorgang abgeschlossen und die klinische Heilung erreicht. Wir werden weiter noch sehen, daß nach der neuerdings vertretenen anatomischen Auffassung der so häufig gefundene Spitzenherd, den wir hauptsächlich als indurierte Narbe kennen, doch als Ausgangspunkt der Neuherdbildung in Betracht gezogen wird. Sollte das zutreffen, so würde auch ein rückgebildetes zu klinischer Heilung gekommenes Frühinfiltrat doch noch der Ausgangspunkt der tertiären Phthise werden können. Solange es über solchen Vorgang an klinischer, insbesondere an röntgenologischer Erfahrung fehlt, entfällt auch die Möglichkeit, die Entwicklung an diesen rückgebildeten Herd anzuknüpfen.

Die zweite und für die Klinik der Tuberkulose wichtigste Entwicklung des Frühinfiltrats führt über die Verkäsung des centralen Fokus einerseits zur Verkalkung, anderseits zur Einschmelzung. Aus der Kalkeinlagerung in den verkästen Herd resultiert jener *Puhl*sche Herd, den wie oben dargelegt *Aschoff* als Reinfektionsherd, durch exogene Superinfektion entstanden, beschrieb und als Ausgangspunkt der tertiären Phthise deutete (Tafel IV, Fig. 4). Wie der autoptische Befund solcher verkalkter Spitzenherde als Nebenbefund bei anderweitiger Todesursache lehrt, kann diese Entwicklung in die anatomische und klinische Heilung ausklingen. Aber da wir in den cirrhotischen Spitzen bei chronisch fortschreitender Tuberkulose nicht selten typische *Puhl*sche Herde finden, müssen wir trotz der Rückbildung dieser Herde eine von ihnen ausgehende Progredienz in Form der chronischen produktiven Tuberkulose für möglich halten.

Die 2. Entwicklung des verkäsenden Centrums des Frühinfiltrats führt zur Einschmelzung des Herdes und unter Ausstoßung des erweichten Inhaltes durch den Bronchialbaum zur Ausbildung der Frühkaverne, die sich meist als typische infraclaviculär oder im Mittelfeld, seltener im Unterfeld gelegene Rundkaverne präsentiert. Röntgenologische Beobachtung und klinische Erfahrung haben ergeben, daß der Vorgang der Infiltrierung, Verkäsung und Erweichung sich mit früher nicht geahnter Schnelligkeit abspielen kann, indem vom klinisch erfaßbaren Moment des Krankheitsbeginns bis zur Entstehung der Frühkaverne oft nur wenige Wochen vergehen. Ich habe Beispiele für die rapide Entstehung

der Frühkaverne wie auch für ihre spontane höchst überraschend schnelle Rückbildung an anderer Stelle durch Röntgenbilder belegt. Die hier gebrachte Tafel V, Fig. 1, zeigt kleine Herdschatten im linken Spitzenfeld, imponiert also als Musterbeispiel einer apikal beginnenden Tuberkulose. Indessen fällt bei genauer Beobachtung, namentlich in der Originalplatte, ein strahliger Herd rechts auf, der von Schatten der Clavicula gekreuzt wird. Dieser Herd entspricht der Narbe, die nach Rückbildung einer etwa hühnereigroßen typischen Frühkaverne unter 2jähriger Pneumothoraxbehandlung zurückgeblieben ist; die Kaverne saß unterhalb des Schlüsselbeins, die Narbe zeigt also Apikalwärtsrücken durch Schrumpfungszug.

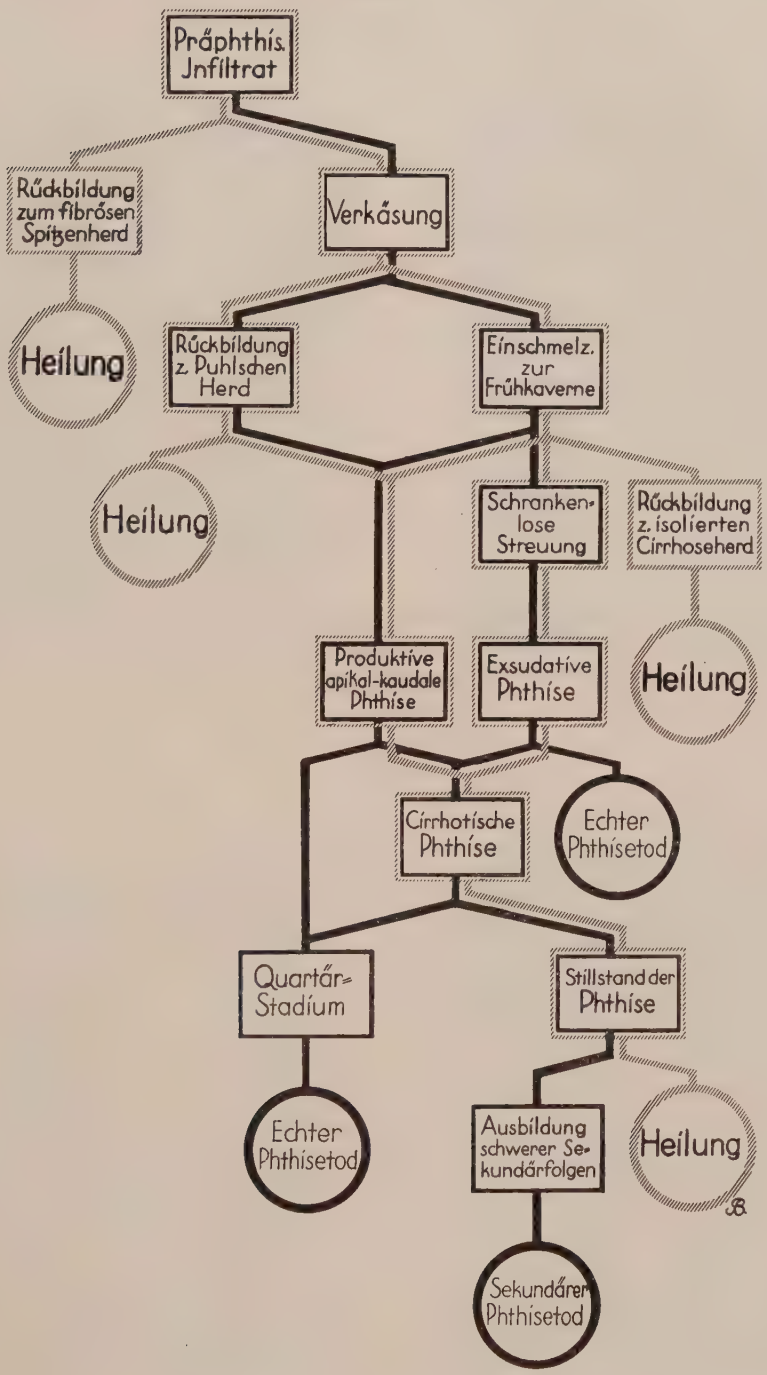
Auf die in Fig. 96 dargestellte weitere Verknüpfung der typischen Zustandsbilder der tertiären Phthise und ihre Ausgänge, sowie auf die mannigfache Durchkreuzung ihrer Entwicklungstendenzen der Progredienz und der Rückbildung soll hier, weil außerhalb unseres Themas liegend, nicht näher eingegangen werden.

Bacmeister gehört zu dem Kreise derer, die auf Grund eigener Erfahrung der Bedeutung des Frühinfiltrats für das Verständnis der Phthiseentstehung voll gerecht werden. Er sucht indessen nach einer Brücke zur bisherigen Anschauung über den apikalen Beginn der Phthise, die wir ja alle so lange geteilt haben; er gibt deshalb den Entwicklungsreihen sozusagen einen Stiefvater, indem er im oben wiedergegebenen Schema neben das Frühinfiltrat gleichberechtigt den kleinen Spitzenherd stellt und ihn mit den weiteren Bildern verbindet. Das ist eine Substitution, die eine Ehrenrettung versucht, indem sie das Problem verfehlt. Man muß den gordischen Knoten schon zu lösen versuchen.

Aber bevor wir uns mit dem Wesen und der Bedeutung des Frühinfiltrats befassen, ist es notwendig, seiner Provenienz nachzugehen. Wir wollen also versuchen, der oben wiedergegebenen Stammtafel die Ahnentafel gegenüberzustellen.

Wer im Fürsorgedienst oder beim sozialdiagnostisch hinreichend geklärten Krankenhaus- oder Praxismaterial die geschilderten Infiltrate bei familiär, beruflich oder anderweitig schwer exponierten Personen auftreten sah und so den imposanten Eindruck der akuten Tuberkuloseentstehung aus fließender Infektionsquelle empfing, wird sich der Auffassung nicht verschließen können, daß bei der Genese des neuen Herdes die Neuansteckung einen wichtigen Platz einnimmt. Es könnte sich bei dem Frühinfiltrat um eine Erstinfektion handeln, die ja trotz der weitgehenden frühzeitigen Durchseuchung unserer Bevölkerung auch im Erwachsenenalter durchaus denkbar ist bei Personen, die dank geringer Infektionsgelegenheit, besonders auf dem Lande und in kleinen Städten, der tuberkulösen Infektion bisher entgangen waren. Diese Auffassung unterstützen die nicht ganz seltenen röntgenologischen Bilder des Frühinfiltrats mit der zum Hilus ziehenden Herdschattenform, die den Hilusschatten nicht nur erreichen, sondern auch teilweise oder ganz einbeziehen und der oben geschilderten Primärinfiltrierung vollkommen gleichen kann. Es ist zuzugeben, daß diese rein röntgenologische Diagnose nicht beweisend ist und daß der nur durch negativen Ausfall der exakten Tuberkulinprüfung kurz vor der Neuherdbildung mögliche Beweis in solchen Fällen kaum jemals erbracht wird. Der oben bei der Charakterisierung der Primärinfiltrierung geschilderte typische Ablauf der Primärherdbildung und

Fig. 96.



Entwicklungsgänge der Lungentuberkulose.

lymphogenen Ausbreitung, der Rückbildung des primären Lungenherdes zum verkalkten Primärherd oder der Erweichung mit Übergang in die primäre foudroyante Lungenphthise ist bei dieser späten Neuherdentstehung noch niemals beobachtet worden, so daß die weitere Entwicklung solcher Herde die

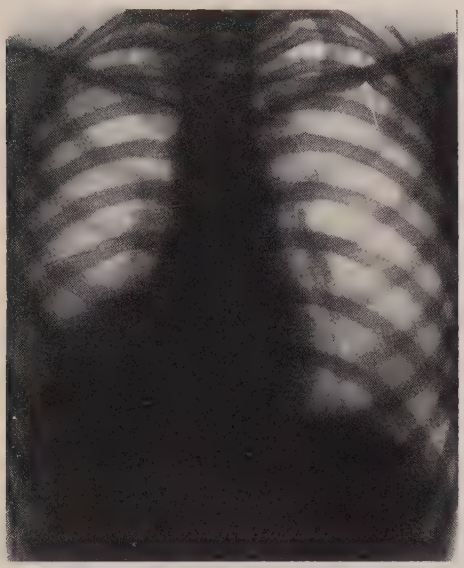
Annahme einer Primärinfektion bisher nicht stützt. Es darf auch anderen Deutungen der hier in Frage stehenden eigenartigen Form des Frühinfiltrats die Berechtigung nicht abgesprochen werden. Ich habe auf dem Wildbader Kongreß *Redekers* Auffassung erwähnt, nach der es sich um ein erneutes Beschreiten der der Primärinfektion eigentümlichen lymphogenen Ausbreitung handelt, eine Ansicht, die *Redeker* zur Klärung des *Aschoff*schen Bildes des Pubertätsphthise verwendet, die aber, wie ich hervorhob, nicht nur der *Ranke*schen Periodenlehre, sondern auch dem *Robert Koch*schen Reinfektionsversuch widerspricht. Eine zweite Deutung des auffallenden röntgenologischen Bildes, die ich mir zu eigen machen möchte, nimmt eine perifokale Entzündung um alte Herde im Lymphabflußgebiet der Lungen an, hervorgerufen durch Toxinimport vom Neuherd aus.

Da man nicht so ganz selten neben dem frischen Infiltrat im Lungenröntgenbild die Spuren alten Kampfes mit dem Tuberkelbacillus in Form des verkalkten Primärkomplexes findet, muß neben der Erstinfektion auch die Superinfektion Geltung haben können, vielleicht nur als auslösendes Moment; aber darauf werden wir noch zurückkommen. Wie schon dargelegt, hatte *Aschoff* für den *Puhl*schen Herd die Entstehung durch exogene Superinfektion in Anspruch genommen. Darin folgte ihm *Assmann* bedingt, indem er bei dem von ihm geschilderten infraclaviculären frischen Herd die exogene Entstehung nur für die von ihm gesehenen Fälle annimmt, ohne doch die Frage lösen zu können, ob es sich bei seinen Kranken um Erstinfektionen oder Superinfektionen handelt und ohne die Auffassung gerade seiner Fälle zu verallgemeinern. Auch *Beitzke* und *Pagel* in seiner Darstellung der pathomorphologischen Grundlagen der Tuberkulose folgen hinsichtlich des Frühinfiltrats den *Aschoff*schen Gedankengängen, während *Redeker, Romberg, Ulrici* u. a. zur Frage der Entstehung des Frühinfiltrats sehr zurückhaltend Stellung nehmen. Pathomorphologisch unterscheidet sich der Superinfektionsherd vom Primärherd, wie oben bei der Charakterisierung des *Puhl*schen Herdes dargelegt, vor allem durch den Ausfall der lymphogenen Virusverbreitung; dieser Herd kann in seiner Entwicklungstendenz einerseits dem *Koch*schen Reinfektionsversuch und anderseits dem *Ranke*schen Begriff der isolierten Organphthise entsprechen.

Gewichtige Gründe sprechen aber dafür, daß die exogene Entstehung keineswegs der einzige Weg der Neuherdbildung ist, daß vielmehr auch die endogene Entstehung durch hämatogene, vielleicht auch lymphogene oder bronchogene Metastasierung angenommen werden muß. Ganz abgesehen davon, daß für eine exogene Entstehung die Infektionsquelle häufig nicht nachzuweisen ist, ein Umstand, der nebensächlich ist, da eine verborgene Quelle immer vorhanden sein kann, muß die hämatogene Metastasierung vor allem für die nicht ganz seltenen Fälle Geltung beanspruchen, bei denen ältere und dem klinischen Bilde nach unzweifelhaft aktive tuberkulöse Herde irgendwo im Körper vorhanden sind, sei es in den Drüsen oder auch in anderen Organen, vielleicht sogar in der Lunge selbst.

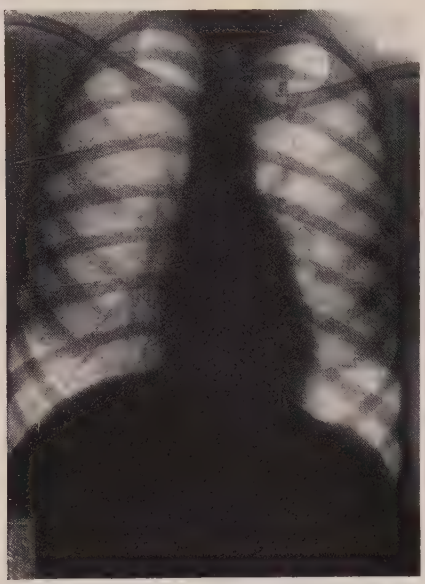
Die Möglichkeit der lymphogenen Metastasierung innerhalb der Lunge spielt in der Pathologie eine merkwürdig geringe Rolle, indem man eigentlich nur das sog. Appositionswachstum des tuberkulösen Herdes, jene Aussaat von Epitheloidtuberkeln in der nächsten Umgebung eines Herdes, wie

Fig. 1.



*Simon*sche Spitzenmetastase rechts beim Erwachsenen (links Pleuritis exsudativa) (seitenverkehrt).

Fig. 2.

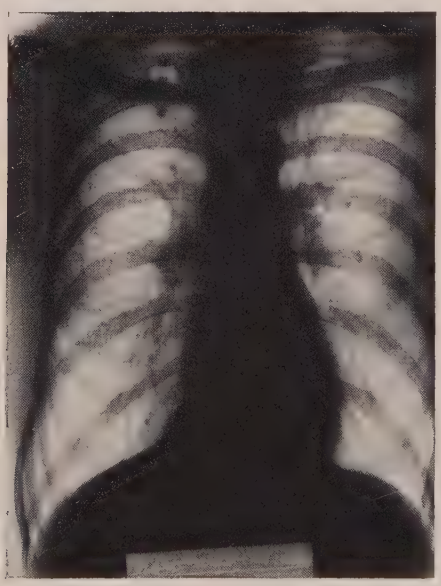


*Simon*sche Spitzenmetastasengruppe beim Erwachsenen.

Fig. 3.

*Stürtz*sche Stränge links (seitenverkehrt).

Fig. 4.



*Puhl*sche Herde rechts.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

sie z. B. beim frischen Primärherd vorkommt, hierher zu rechnen hat. Klinisch ist für die kleinherdige Aussaat, die unter dem Bilde eines akuten fieberhaften Schubs einsetzen kann, die Frage der lymphogenen, hämatogenen oder bronchogenen Aussaat offen, während für die Entstehung der Infiltrierung zwar die überwiegende Beteiligung der Lymphbahnen angenommen werden muß, für die Entstehung der Infiltrate als neue Herde mit sekundärer perifokaler Entzündung aber ein Beschreiten des Lymphweges nicht wahrscheinlich gemacht werden kann. Die lymphogene retrograde Entstehung neuer Lungenherde aus Bronchialdrüsenherden ist, wie oben auseinandergesetzt, von der Pathologie bisher nicht anerkannt worden.

Die bronchogene Entstehung des Frühinfiltrats aus dem älteren, in der Regel in der Spitze sitzenden pulmonalen Herd, ist neben der exogenen Superinfektion die heutige Deutung der Genese des Frühinfiltrates, die von *Hübschmann* in seiner Pathologischen Anatomie der Tuberkulose, von *Graeff* in seinem Referat auf dem Wildbader Kongreß, und besonders eindrucksvoll von *Loeschcke* in der Wildbader Diskussion vertreten wird. *Loeschcke* geht vom kleinen apikalen Herd aus, für den er auf Grund seiner negativen Befunde in Kinderlungen eine späte, d. h. nach der Kindheit eintretende hämatogene Entstehung annimmt. Solange das verkäste Material solcher kleinen Herde geringfügig und Streuungsmaterial feinen Korns ist, wird es nur in Nachbarbronchiolen aspiriert und setzt hier neue acinös-produktive Herde. Aber das Bild ändert sich, wenn die Bronchialtuberkulose größere Äste ergreift, Streuungsmaterial gröberen Korns liefert, und nun plötzlich exsudativ käsig-pneumonische Herde — die Frühinfiltrate — entstehen, deren Bedeutung darin liegt, daß sie den Übergang einer benignen Streuungstuberkulose feinen Korns in eine maligne Streuungstuberkulose groben Korns anzeigen.

So plausibel diese Deutung der Frühinfiltrate erscheint, so muß ihr doch vom klinischen Standpunkt entgegengehalten werden, daß einmal die Spitzentuberkulose nicht nur anatomisch, sondern auch klinisch und besonders röntgenologisch längst und gut bekannt ist, daß aber, wie die oben angeführten Statistiken von *Braeuning, Lydtin, Redeker, Kayser-Petersen* zeigen, sich aus diesen Spitzentuberkulosen nur in einem sehr geringen Prozentsatz eine fortschreitende Lungentuberkulose entwickelt und daß anderseits bei den klinisch-röntgenologischen Frühinfiltratbildern eine röntgenologisch nachweisbare Spitzentuberkulose, die hier, weil proliferierend, besonders deutlich sein müßte, in der Regel vermißt wird, oder gar, wie Röntgenserien beweisen, erst nachträglich zu stande kommt. Auffallend ist ferner, daß gar nicht selten das Frühinfiltrat recht fern von der Spitze, gelegentlich sogar, wie Tafel V, Fig. 2, zeigt, im Unterfeld lokalisiert gefunden wird. Das Aspirationsmaterial müßte also aus dem Spitzenherd bis in den Hauptbronchus der Lunge exspiriert und dann in den Unterlappenbronchus aspiriert werden: es müßte sozusagen springen. Nun kennt der Kliniker aus seiner fortlaufenden röntgenologischen Beobachtung als sicher bronchogenen Herd (außer dem Primärherd) recht wohl den exsudativen Aspirationsherd, wie er z. B. nach größeren Lungenblutungen als Ursache des früher unter dem Begriff Resorptionsfieber gehenden akuten Schubs röntgenologisch nachweisbar wird, gelegentlich auch als verhängnisvolle Aspiration nach einem operativen

Eingriff (Phrenicusexhairese, Plastik). Während aber der Pathologe für die klinische Progredienz der Tuberkulose innerhalb der Lungen im allgemeinen die intrakanalikuläre Ausbreitung annimmt, wie aus der geläufigen Bezeichnung „bronchogene Phthise" hervorgeht, kennt der Kliniker als sicher bronchogenen Herd nur den Primärherd und jenen Aspirationsherd, den er aber nur bei vorgeschrittenen kavernösen Phthisen beobachtet. Die Vorstellung, daß große Aspirationsherde, wie *Loeschcke* meint, bei obsoleter geschlossener Spitzentuberkulose zu stande kommen sollen, bieten dem Verständnis der Klinik, deren Erfahrung sie widerspricht, große Schwierigkeiten.

Schließlich gibt es noch zwei anatomische Möglichkeiten der Entstehung des Frühinfiltrats, die Exacerbation des alten Primärherdes und die des alten sekundären Streuungsherdes (*Simon*scher Herd), die durch einen specifischen oder unspecifischen Insult zu stande kommt. Ich habe in Tafel V, Fig. 3, eine perifokale Entzündung um einen alten Herd wiedergegeben. Merkwürdigerweise zeigt nur einer der zahlreichen verkalkten Streuungsherde einen Hof, den man wohl nur als eine nicht mehr frische perifokale Entzündung deuten kann. Die Abbildung beweist wohl, daß alte Herde auf irgendeinen endogenen oder exogenen Reiz mit einer perifokalen Entzündung antworten können. Es fehlt aber bisher an fortlaufenden Röntgenbildern, die das Schicksal solcher Reaktionen wiedergeben und insbesondere dartun, daß solche Reaktion die Bedeutung des Neuherdes, wie sie uns im Entwicklungsgang des Frühinfiltrats entgegentritt, erbringen kann. Heftige Reaktionen des frischen Primärherdes auf Tuberkulinüberdosierung, die Form und Umfang der sog. Epituberkulose erreichen können, sind schon von *Langer* und *Harms* beschrieben und abgebildet worden; aber hier bildete sich die Infiltrierung zurück, und eine Neuherdbildung, bewiesen durch Verkäsung und Erweichung, trat nicht in Erscheinung. Mir scheint die Erfahrung der ersten Tuberkulinära, die durch Überdosierung bei vorgeschrittenen Tuberkulosen nicht nur heftige Reaktionen auslöste, sondern nach *Virchows* Sektionen auch ein Fortschreiten des Prozesses in Form frischer käsig-pneumonischer Herde zeitigte, dafür zu sprechen, daß Überreizung älterer Herde Progredienz durch nachfolgende Verkäsung, Erweichung und Streuung auslösen können.

Wir haben also, um kurz zu rekapitulieren, mit folgenden Frühinfiltratgenesen zu rechnen:

1. die frische Primärinfektion mit typischem Ablauf;

2. die frische Superinfektion mit dem im Sinne von *Robert Kochs* Reinfektionsversuch modifiziertem Ablauf, der freilich im empfindlichen Organ keineswegs immer zur glatten Heilung, vielmehr oft zur Streuung führt;

3. die hämatogene Metastasierung von irgendeinem älteren Herd aus;

4. die lymphogene Metastasierung vom älteren Streuungsherd in der Lunge aus;

5. die bronchogene Metastasierung vom Spitzenfrühherd (*Simon*) oder Spitzenspätherd (*Loeschke*) aus;

6. die Exacerbation des alten Primärherdes oder alten sekundären Streuungsherdes.

Es erscheint heute, wo unsere langfristige röntgenologische Verfolgung des Tuberkuloseablaufs in der Lunge noch in den Anfängen steckt, verfrüht, zur Genese des Frühinfiltrats abschließend Stellung zu nehmen. Nach dem heutigen Stande der Kenntnisse darf man aber wohl sagen, daß neben der Superinfektion, der hämatogenen und der bronchogenen Metastasierung die anderen Möglichkeiten dieser Neuherdbildung zurücktreten.

Freilich, der heftige Kampf um die Frage der Superinfektion, der nach ihrer Aufrollung durch *Aschoff* entbrannte, hat zu einer völligen Klärung keineswegs geführt, weil die Superinfektion aus der Epidemiologie und Statistik der Tuberkulose nur in einem gewissen Grade wahrscheinlich gemacht, aber nicht als von überragender Bedeutung oder gar als hauptsächlicher Modus der Phthiseentstehung erwiesen werden kann. Der Einzelfall mit seinem aktiven Beginn nach evidenter Exposition kann, wie ich oben sagte, den starken Eindruck der frischen Ansteckung nicht verfehlen. Aber abgesehen davon, daß die Verallgemeinerung solcher Einzelbeobachtungen unzulässig ist, verdient doch vielleicht *Redekers* These von der Wirkungsweise der Superinfektion Beachtung. *Redeker* schloß aus der Beobachtung der Reizwirkung gehäufter Superinfektionen, die er aus der Reaktion älterer Herde in Form der Sekundärinfiltrierungen bei Fehlen von Neuherdbildung und ihrem Zurückgehen bei Entfernung von der Infektionsquelle herauslas, daß die in den Organismus aufgenommenen und von ihm irgendwo abgebauten Bacillen durch ihre Endotoxine gleich der Tuberkulinüberdosierung eine perifokale Entzündung mit all ihren Folgen hervorrufen können. Er hält auch für das Frühinfiltrat einen Entstehungsmodus durch die Reizwirkung gehäufter Superinfekte für möglich. Ich habe schon auf dem Düsseldorfer Kongreß mitgeteilt, daß es mich verblüfft hat, Frühinfiltrate relativ häufig — bisher 6mal — bei Assistenten pathologischer Institute zu sehen, weil hier zwar eine Exposition angenommen werden muß, aber eine Inhalation des Virus nicht in Frage kommt. Ich möchte in solchen Fällen für *Redekers* Superinfektionstheorie eine gewisse Stütze erblicken, ohne doch den Beweis für schlüssig zu halten.

Soviel ist indessen nach klinischen Erfahrungen sicher, daß die Infektion allein bei bereits vorgängig infizierten, also nach heutiger Auffassung teilimmunen Erwachsenen keineswegs genügt, jeweils einen neuen Herd mit all seiner Bedrohung zu setzen. Sonst müßten wir Tuberkuloseärzte und unsere Helfer eine schreckliche Absterbeordnung haben.

Vertritt *Redeker* so den Standpunkt, daß gehäuften Superinfektionen die Rolle des auslösenden Momentes zukommen könne, daß sie also den Boden bereiten, auf dem der Infekt, exogen oder endogen zu stande gekommen, angeht, so ist dem entgegenzuhalten, daß auch solche Häufung keineswegs unbedingt zur Neuherdbildung führt, denn sonst müßten alle Ehegatten von schwer Lungenkranken oder doch der größte Teil einen klinisch evident werdenden Infekt davontragen, ebenso alle Tuberkuloseärzte und das Pflegepersonal Tuberkulöser, deren Selbstschutz doch unzweifelhaft immer wieder Durchbrüche zuläßt. Es muß also noch ein weiteres, u. zw. ein entscheidendes Moment im Spiel sein, das Angehen oder Nichtangehen des Infekts bedingt. Die lokal und allgemein disponierenden Momente sind oft erörtert worden, so daß es sich mangels neuer Gesichtspunkte

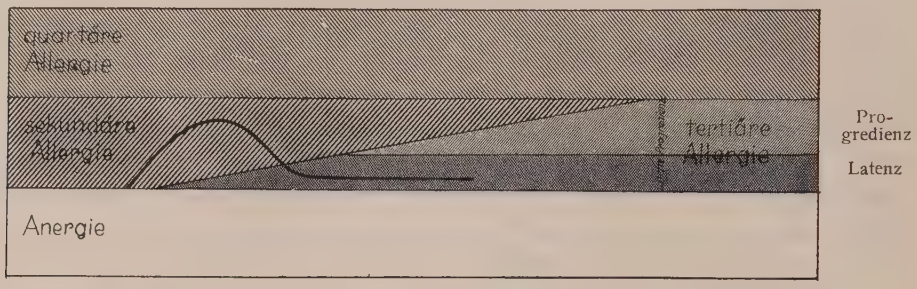
erübrigt, hier darauf einzugehen. Aber es scheint an der Zeit, darauf hinzuweisen, daß über all den Erörterungen der Superinfektionsfrage und der Infiltratgenese das Konstitutionsproblem schon wieder einmal und sehr zu Unrecht in den Hintergrund gedrängt worden ist. Für die Tuberkulose gilt vom Moment der Infektion ab ihr eigenes Gesetz, das uns *Ranke* verständlich gemacht hat. Aber die Wandlungen, denen der Ablauf des Krankheitsgeschehens im Einzelfall unterliegt, sind nicht so sehr abhängig von dem Bacillus, seiner Zahl und Virulenz, sondern wesentlich von der unendlich mannigfaltigeren Empfindlichkeit und Abwehrfähigkeit des Wirtsorganismus, die konstitutionell gegeben, in der Erbmasse ursprünglich festgelegt sind, aber dispositionell und in der specifischen Reaktion gesteigert oder gehemmt werden können. Für die Frage Konstitution und Tuberkulose ist von großer Bedeutung, daß, nach unseren Beobachtungen wenigstens, das Frühinfiltrat keineswegs überwiegend bei schwächlichen Personen auftritt, sondern im Gegenteil häufiger bei kräftigen Leuten. Diese Erfahrung könnte dazu verleiten, der Tatsache der Infektion die allein krankmachende Bedeutung beizumessen. Aber über der allzu einseitigen Betrachtung der Tuberkulose als Infektionskrankheit, eine Betrachtungsweise, die der Wissenschaft durch die Einzelbeobachtung, vor allem durch die öffentliche Meinung und die von ihr abhängige Legislative immer wieder nahe gebracht wird, darf der besondere Charakter der Tuberkulose nicht verschleiert werden, darf nicht vergessen werden, daß nicht nur die weit überwiegende Mehrzahl der primären Infekte stecken bleibt und nicht Krankheitsbedeutung erlangt, sondern die gar nicht vorstellbare Zahl der Superinfekte nur äußerst selten einen neuen Herd zu setzen scheint, und der Prozentsatz der steckenbleibenden Superinfektionen noch viel größer sein dürfte, als der der abortiven Primärinfekte, daß also nach den Gründen der Krankheitsbereitschaft zu forschen mindestens ebenso wichtig, wenn nicht wichtiger, freilich auch schwieriger ist, als nach den Wegen der Infektion. Vielleicht sieht die Konstitutionsforschung, sich in der Hauptsache anatomischer Methoden und Maßstäbe bedienend, den Zusammenhang Konstitution und Tuberkulose allzusehr in der Frage des Habitus asthenicus oder phthisicus gegeben, während eine biologische Untersuchung der Beziehungen bisher noch kaum unternommen wurde.

Die Erörterungen über die Bedeutung des Frühinfiltrates, die den oben erwähnten Aufsätzen von *Assmann, Redeker, Romberg* und *Ulrici* folgten, haben im Eifer des Gefechtes die Fragestellung verschoben. Es mag dies wohl zum Teil darin seinen Grund haben, daß die genannten Autoren die klinische Diagnose der Spitzentuberkulose kritisch unter die Lupe nahmen, insbesondere *Redeker* in seinem Aufsatz über die „Irrlehre vom gesetzmäßigen Zusammenhang der sog. Spitzentuberkulose mit der Erwachsenenphthise", *Romberg* und vor allem *Ulrici* in ihren Bemerkungen über die physikalische und röntgenologische Diagnostik. Da sich *Redeker* eingehend mit pathologisch-anatomischen Fragen des Phthisebeginns befaßt hatte, erschienen auch die Pathologen auf dem Plan und so kam es, daß die große Diskussion des Problems auf dem Wildbader Kongreß unter dem Feldgeschrei hie apikal, hie subapikal stand. Tatsächlich ist es für den Ablauf der Lungentuberkulose sehr gleichgültig, wo der progrediente Prozeß einsetzt und das Wesentliche der sog. neuen Lehre

ist nicht der Beginn der Lungentuberkulose unterhalb der Spitzen, sondern die Form des Beginns. Die apikalen Herde der Anatomen waren ja bekannt genug und sie als Streuungsherde einer der Primärperiode nachgeordneten irgendwie gearteten Neuherdsetzung in Frage zu stellen hat niemand unternommen. Auch nachdem seitens der pathologischen Anatomie in der Erörterung des neuen Problems, abgesehen von der Frage einer etwaigen exogenen Superinfektion, an der Auffassung festgehalten wird, daß es sich bei den apikalen Herden um die ersten Herde handelt, die das Vorspiel des Dramas darstellen und somit anatomisch als der Beginn der Lungentuberkulose zu deuten seien, ist die Frage der klinischen Bewertung der Spitzenprozesse noch keineswegs im gleichen Sinne gelöst, vielmehr kann sich die Klinik mit den Pathologen recht wohl verständigen, wenn sie nur ihre Frage richtig formuliert. Diese Frage lautet nicht: „Wo beginnt die Lungentuberkulose?", insbesondere nicht: „Wo beginnt anatomisch die Lungentuberkulose?", sondern: „Wo und wie beginnt klinisch die Lungentuberkulose?" Den Anatomen ist wohl bekannt, daß die weit überwiegende Mehrzahl der tuberkulösen Spitzenherde abortiv bleibt und im anatomischen Sinne wohl Krankheit darstellt, im klinischen Sinne aber die Schwelle der Krankheitsbedeutung nicht überschritten zu haben braucht. Sie befinden sich also in Übereinstimmung mit den wiederholt zitierten Statistiken der letzten Jahre über das Schicksal der Träger tuberkulöser Spitzenherde. Es ergibt sich die Notwendigkeit, vom anatomischen Krankheitsbegriff auf den klinisch anwendbaren Krankheitsbegriff zu kommen und dies scheint mir auf Seiten der pathologischen Anatomie vollem Verständnis zu begegnen. Gleichgültig, ob man mit *Graeff* von einer ersten anatomischen Periode der Lungentuberkulose spricht, die den ersten Herd in der Spitze umfaßt und die weitere Neuherdentstehung mit ihrer Neigung zur Progredienz des tuberkulösen Geschehens in eine zweite anatomische Periode verlegt, ob man mit *Hübschmann* die abortiv bleibenden miliaren Spitzenherde als klinisch und röntgenologisch nicht feststellbar ansieht und dem Kliniker das Recht vindiziert, den hinzutretenden infraclaviculären Herd von seinem Standpunkt aus als initialen Herd anzusprechen, ob man mit *Loeschcke* zwischen der chronischen Progredienz des proliferierenden Spitzenherdchens, das durch Streuung feinen Korns nur kleine produktive Nachbarherdchen setzt, und der Periode der Streuung groben Korns mit der Aspirationsentstehung großer exsudativer Herde einen scharfen Strich zieht, oder ob man schließlich mit *Aschoff* und *Beitzke* in der exogenen Superinfektion den Hauptmodus der Neuherdentstehung erblickt: immer liegt zwischen der Spitzentuberkulose und ihrer Neigung abortiv zu bleiben und der akuten Neuherdentstehung mit ihrer gefährlichen Neigung zur akuten oder chronischen Progredienz die Cäsur, auf die es der neuen Lehre ankam. Denn das ist der springende Punkt der neuen Anschauung: klinisch interessiert nicht das Spitzenherdchen, das in der Regel abortiv bleibt, mag es auch eine Zeitlang Nachbarherdchen setzen, also eine gewisse Aktivität besitzen. Perioden solcher bescheidenen Aktivität machen wir alle durch und wir machen sie wahrscheinlich wiederholt oder gar häufig durch, ohne das geringste davon zu merken. Es geht deshalb nicht an, gewisse Erscheinungen der vegetativen Labilität, die konstitutionell oder milieubedingt sein mag, auf solche abortiven Tuberkuloseformen zu beziehen und sie im Verein mit den

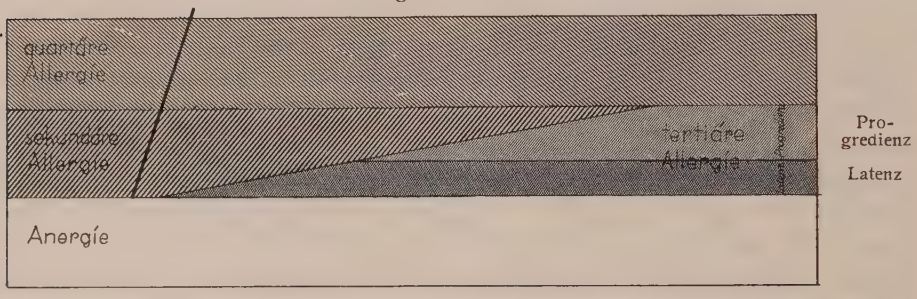
Befunden einer überfeinerten Untersuchungstechnik für die Diagnose schleichenden Beginns zu verwenden. Klinisch interessiert allein der Herd, der an der Zone perifokaler Entzündung zu erkennen gibt, daß der Organismus erneut in einem mehr oder minder heftigen Kampf mit dem Erreger eingetreten ist, mag nun die

Fig. 97.



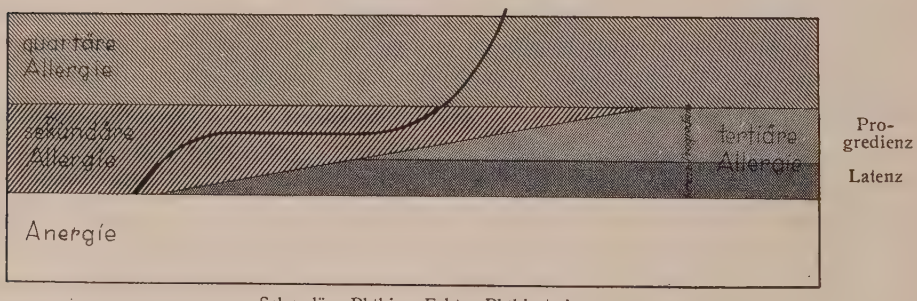
Steckengebliebener Primärkomplex.

Fig. 98.



Primäre Phthise. Echter Phthisetod.

Fig. 99.



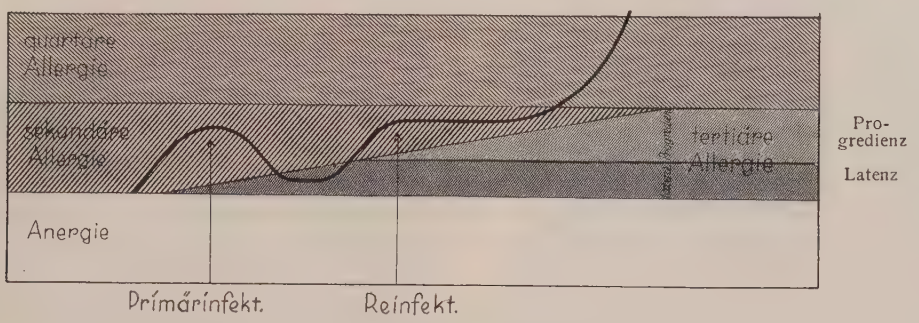
Sekundäre Phthise. Echter Phthisetod.

neue Phase bedingt sein durch eine überfallartige Neuinfektion, durch eine überwertige Streuung oder durch eine specifische oder unspecifische Lähmung der Abwehrkräfte des Organismus.

Ich habe in den hier abgedruckten Fig. 97—102 des Tuberkuloseablaufs den Wechsel der Allergien der einzelnen Formen wiederzugeben versucht. Es zeigt sich bei diesen Versuchen, daß die neue Phase, insbesondere der klinische Beginn der isolierten Lungenphthise, mit einem Rückfall in die sekundäre morphologische Reaktionsweise beginnt, eine Feststellung, die wir wohl als eine Fortführung der Gedankengänge *Rankes* bezeichnen dürfen.

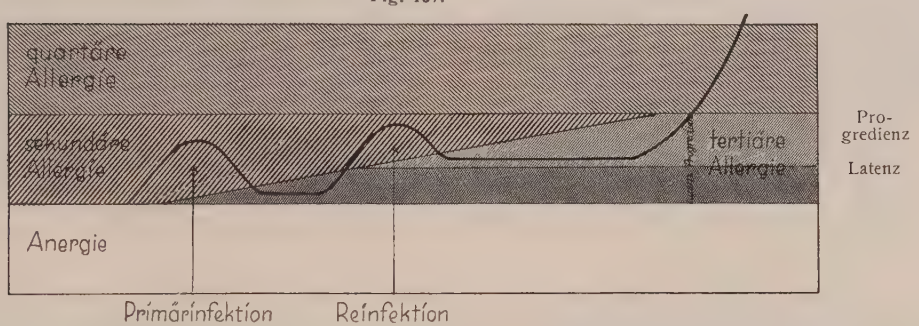
Redeker geht in seinem Begreifen tuberkulösen Herdgeschehens noch wesentlich über die hier vertretene Anschauung hinaus, indem er in einer seiner Thesen zur Phthiseentwicklung eine tertiäre Neuherdbildung ablehnt, vielmehr

Fig. 100.



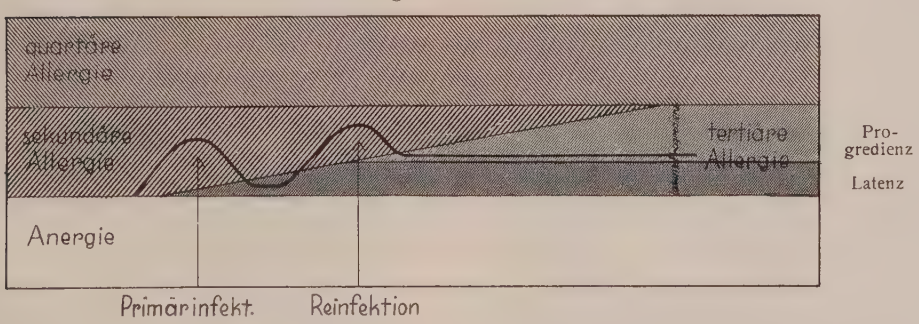
Akute isolierte exsudative Phthise. Echter Phthisetod.

Fig. 101.



Chronische, isolierte Phthise. Echter Phthisetod.

Fig. 102.



Chronische, isolierte Phthise. Sekundärer Phthisetod.

jede Neuherdbildung als zunächst sekundär-allergisch ansieht. Darnach verläuft die Phthise im hier wiedergegebenen und unendlich wiederholten Wechsel der Allergien. Klinisch und röntgenologisch beweisbar ist diese These bisher noch nicht, da die klinisch progrediente produktiv-cirrhotische Tuberkulose mit oder ohne Kaverne jahrelang klinisch wie röntgenologisch sekundär-allergische Züge vermissen läßt, während die Progredienz des Prozesses evident sein kann.

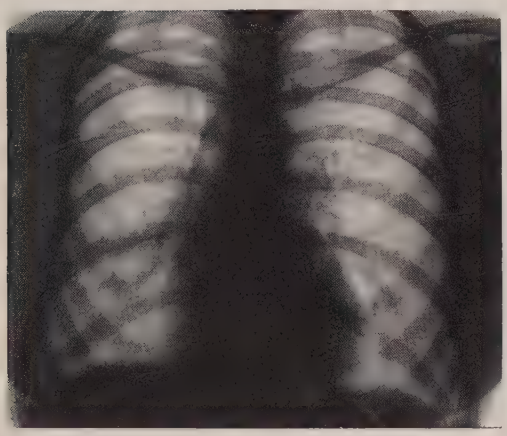
Wenn *Redeker* schließlich meint, daß jeder echte Phthisetod unter einem sekundär-allergischen Nachschub erfolge, bzw. der diesem Stadium nachfolgenden

Erschöpfungsanergie, so ist dazu zu sagen, daß dieser quartären Neuherdbildung die Rückbildungsfähigkeit der perifokalen Entzündung und damit deren einziges Merkmal fehlt. Kennzeichnet die sekundäre Allergie die Häufigkeit des noch unentschiedenen aber für den Organismus aussichtsreichen Kampfes, die tertiäre Allergie die Erstarrung im Positionskampf, so die quartäre Allergie den verlorenen Krieg.

In Wildbad entbrannte der Streit auch besonders heftig um die vergleichende Wertschätzung der physikalischen und röntgenologischen Untersuchungsmethodik. In seinem Aufsatz über die Suche nach dem Frühinfiltrat hat *Braeuning* neuerdings, wie *Romberg* und *Ulrici* schon früher, ausgesprochen, daß die Röntgenuntersuchung, insbesondere die Röntgenaufnahme für das Auffinden dieses Herdes vollkommen unentbehrlich sei. Der Beweis ist unschwer zu erbringen, daß tatsächlich diese Herde, auch wenn Sitz und beträchtliche Größe schon bekannt sind, bei der physikalischen Untersuchung verfehlt werden, weil sie oft rings von lufthaltigem Gewebe abgedeckt sind. Gegenüber solchen Feststellungen kann *Ritters* Verteidigung der Überlegenheit physikalischer Untersuchungen, welche die Herde aufdeckt, die röntgenologisch nicht zu finden sind, keinen Glauben finden. Man begegnet immer wieder dem Hinweis auf die offenen Tuberkulosen, die röntgenologisch befundlos sind. Ich habe solche Fälle auch vereinzelt gesehen, aber wenn ich die Bacillen, die spärlich gefunden waren, zum zweitenmal sehen wollte, so mißlang das Unternehmen ausnahmslos. Es ist auch daran zu denken, daß im Sputum saprophytische Säurefeste vorkommen können, und *Grass* vertritt vielleicht nicht mit Unrecht die Anschauung, daß solches Vorkommen gar nicht selten sei.

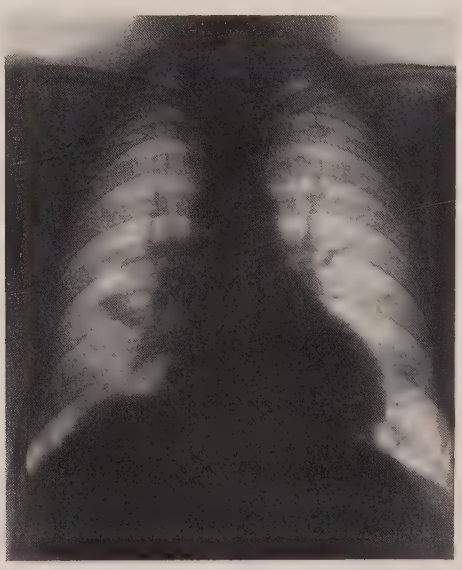
Die röntgenologische Charakterisierung des Frühinfiltrats ist in den erwähnten einschlägigen Arbeiten von *Wessler, Assmann, Redeker, Romberg, Ulrici, Nicol* und *Alexander,* um nur die wichtigsten zu nennen, gegeben, auch die weitere Entwicklung charakteristischer Röntgenbilder aus dem Frühinfiltrat, insbesondere die Entstehung der Frühkaverne, ist oft genug beschrieben. Ich beschränke mich deshalb hier auf einige Entwicklungsbilder. Die Tafel V, Fig. 4, zeigt den zarten Schleier einer frischen perifokalen Entzündung, in der ein Fokus noch nicht zu erkennen ist, die Tafel VI, Fig. 1, dagegen einen Fokus, der sich schon ein wenig abzusetzen beginnt, und die Tafel VI, Fig. 2, ein scharf begrenztes, älteres Frühinfiltrat in Rückbildung. Die Tafel VI, Fig. 3, zeigt eine kompakte und ziemlich scharf begrenzte Verschattung des rechten Oberfeldes, die als lobäre käsige Pneumonie imponiert, aber die Tafel VI, Fig. 4, desselben Falles zeigt eine weitgehende Rückbildung, beweist also den entzündlichen Charakter der Infiltrierung. Die Tafel VII, Fig. 1, zeigt die tertiäre Stabilisierung eines Frühinfiltrats mit Nachbarschaftsstreuung, während die Tafel VII, Fig. 2 ebenfalls ein großes Randinfiltrat des Oberlappens darstellt, das sich aber nach der monatelangen Beobachtung als nicht rückbildungsfähig erwies. Die Tafel VI, Fig. 3, und Tafel VII, Fig. 2, beweisen also die Unzulänglichkeit der röntgenologischen Diagnose aus der Einzelaufnahme, die eine Unterscheidung zwischen perifokaler Entzündung und Verkäsung zum mindesten nicht ohneweiters zuläßt. Schließlich zeige ich noch zwei weitere Bilder, Tafel VII, Fig. 3, und Tafel VII, Fig. 4. Während das Röntgenbild Tafel V, Fig. 1, eine linksseitige Spitzentuber-

Fig. 1.



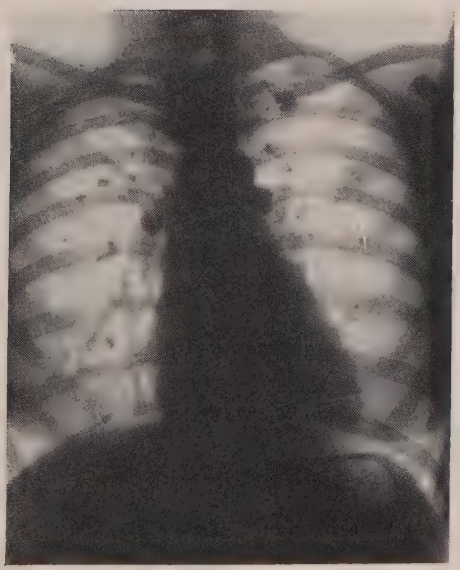
Produktive Spitzentuberkulose links, strahliger Cirrhoseherd rechts, hinter dem Schlüsselbein Residuum einer Rundkaverne (2 Jahre Pneumothoraxbehandlung rechts).

Fig. 2.



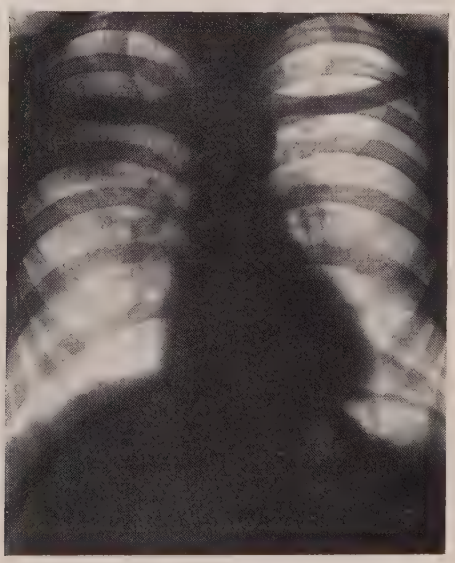
Einschmelzendes Frühinfiltrat im rechten Unterfeld.

Fig. 3.



Zahlreiche verkalkte Streuungsherde, davon einer mit perifokaler Entzündung.

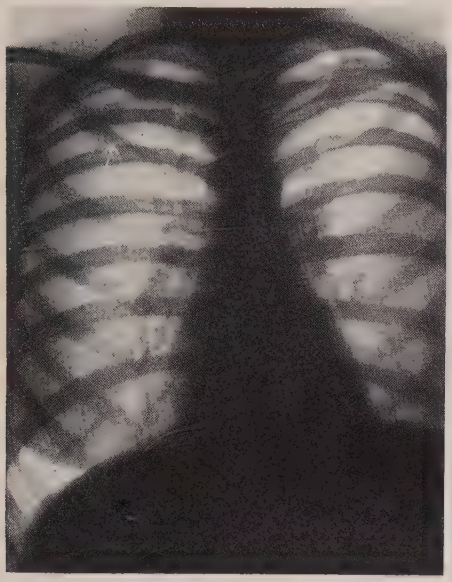
Fig. 4.



Ganz frisches Frühinfiltrat.

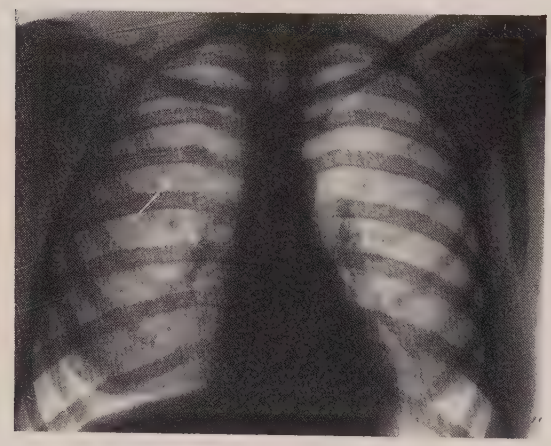
Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Fig. 1.



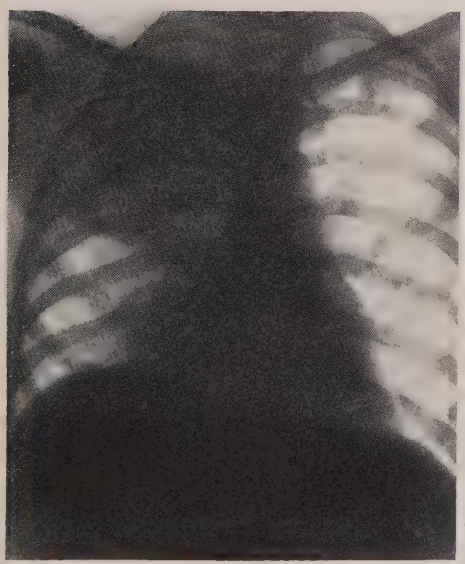
Nicht mehr ganz frisches Frühinfiltrat.

Fig. 2.



Altes Frühinfiltrat.

Fig. 3.



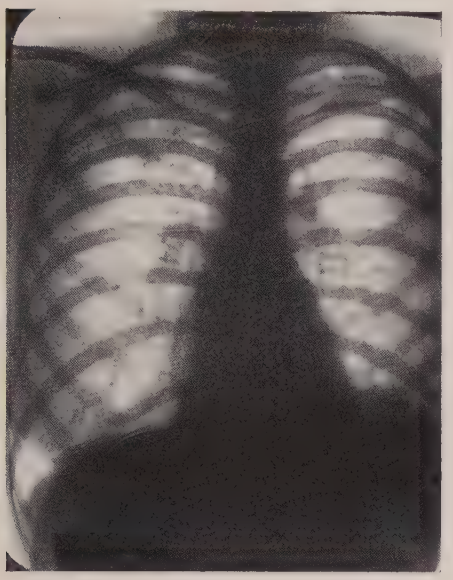
Grandiose perifokale Entzündung.

Fig. 4.

Derselbe Fall, Rückbildung.

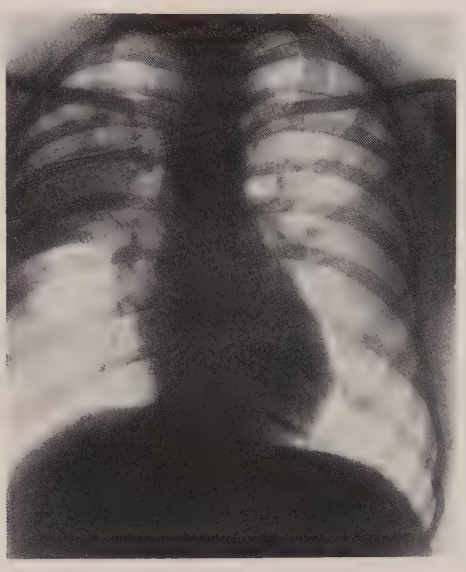
g von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Fig. 1.



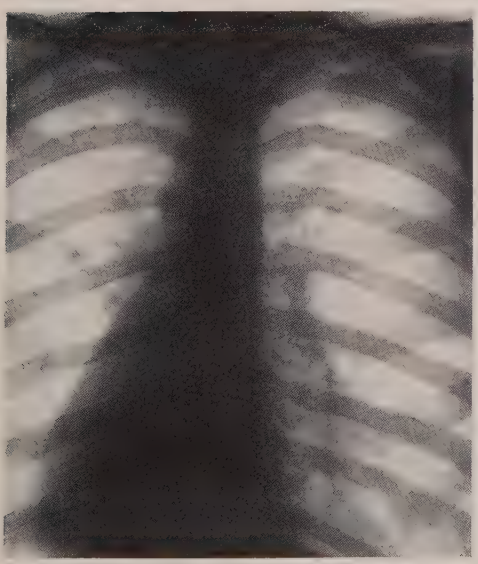
Tertiäre Stabilisierung eines Frühinfiltrats mit Nachbarschaftsstreuung.

Fig. 2.



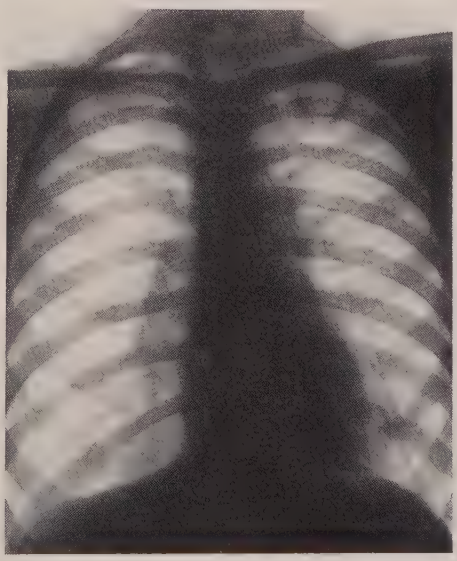
Großes Lappenrandinfiltrat. (Keine Rückbildung!)

Fig. 3.



Produktive Spitzentuberkulose links (seitenverkehrt).

Fig. 4.



Derselbe Fall. Spätkaverne (infraclaviculäre Rundkaverne) links.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

kulose zeigt, der ein rechtsseitiges einschmelzendes Frühinfiltrat, das sich nach Pneumothoraxbehandlung vollkommen zurückgebildet hatte, um 2 Jahre vorausgegangen war, liegt der Vorgang bei diesem Falle genau umgekehrt, indem die Aufnahme mit der Spitzentuberkulose, Tafel VII, Fig. 3, aus dem Jahre 1925 stammt, die Aufnahme mit der infraclaviculären Rundkaverne von demselben Falle, aber aus dem Jahre 1928. Hier handelt es sich also nicht um ein eingeschmolzenes Frühinfiltrat, sondern um die Entstehung einer Spätkaverne. *Redeker* nennt diese Herde Spätinfiltrate, was seiner oben wiedergegebenen Auffassung über den Wechsel der Allergie entspricht, in der röntgenologischen Serienverfolgung aber noch nicht hinreichend begründet ist und dem pathologisch-anatomischen Begriff der Spätkaverne widerspricht. Hier sind diese Bilder wiedergegeben, um auch an diesem Beispiel zu zeigen, daß die pathogenetische Deutung des einzelnen Röntgenbildes irreführen kann.

Der physikalische Befund und das klinische Bild des Frühinfiltrats sind in den oben genannten Arbeiten so eingehend geschildert worden, daß es sich erübrigt, hier nochmals darauf einzugehen.

Literatur: *Albrecht E.*, Zur klinischen Einteilung der Tuberkuloseprozesse in den Lungen. Frkf. Zt. f. Path. **1910**, I, H. 2. — *Aschoff*, Über die natürlichen Heilungsvorgänge bei der Lungenphthise. 2. Aufl. Bergmann, Wiesbaden **1922**; Die gegenwärtige Lehre von der Pathogenese der Lungenschwindsucht. Die Tuberkulose. **1923**, Nr. 4 (vgl. auch Vorträge über Pathologie. Fischer, Jena **1925**). — *Assmann*, Über eine typische Form isolierter Tuberkulose-Lungenherde im klinischen Beginn der Erkrankung. Brauers Beitr. **1925**, LX. — *Bacmeister*, Wesen und Gang der tuberkulösen Infektion bei Entstehung der menschlichen Lungenphthise. Erg. d. inn. Med. **1913**, 12; Zur Differenzierung und qualitativen Erfassung der Erwachsenenphthise. Brauers Beitr. **1927**, LXV, 6; D. med. Woch. **1928**. — *Ballin*, Der tuberkulöse primäre Komplex im Röntgenbild der Lunge. Brauers Beitr. **1922**, LI, 2. — *Beitzke*, Über das Verhältnis der kindlichen tuberkulösen Infektion zur Schwindsucht des Erwachsenen. Berl. kl. Woch. **1921**, S. 912. — *v. Bergmann G.*, Zt. f. kl. Med. CLXVI. — *Blümel*, Die Gründe für das Versagen der ambulanten Behandlung der Lungentuberkulose und ihre Abstellung. M. med. Woch. **1923**, Nr. 11; Die Umstellung der Sozialversicherungen in der Tuberkulosebekämpfung. Tuberkulosenkongreß Danzig. Brauers Beitr. **1926**, LXII, S. 174; Die Umstellung der Tuberkulosebekämpfung. Brauers Beitr. **1924**, LVIII, 4. — *Bräuning*, Typische Formen der Lungentuberkulose. Brauers Beitr. LVIII, 4. — *Bremer*, Ätiologie der chronischen Lungenschwindsucht. Bergmann, Wiesbaden **1885**; Beiträge zur Therapie der chronischen Lungenschwindsucht. Wiesbaden **1888**. — *Büttner-Wobst*, Über das Fraenkel-Albrechtsche Schema zur Einteilung der chronischen Lungentuberkulose. M. med. Woch. **1916**, Nr. 32. — *Cornet*, Die Tuberkulose. **1907**. — *Croissant*, M. med. Woch. **1907**, 47. — *Eisler*, Die interlobäre Schwarte der kindlichen Lunge im Röntgenbilde. M. med. Woch. **1912**, Nr. 35. — *Eliasberg* u. *Neuland*, Die epituberkulöse Infiltration der Lunge bei tuberkulösen Säuglingen und Kindern. Jahrb. f. Kind. **1920**, XCIII. — *Fraenkel A.*, Über die Einteilung der chronischen Lungentuberkulose. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden **1910**. — *Fraenkel* u. *Graeff*, Ein Schema zur prognostischen Einteilung der bronchogenen Lungentuberkulose auf pathologisch-anatomischer Grundlage. M. med. Woch. **1921**, Nr. 15. — *Frankenburger*, M. med. Woch. **1908**, Nr. 17 u. 18. — *Ghon*, Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder. Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien **1912**. — *Goldscheider*, Diagnose der Lungentuberkulose. D. med. Woch. **1918**, Nr. 4; **1905**, 9 u. 10; **1907**, 28; Berl. kl. Woch. **1907**, 40/41. — *Gräff*, Der Beginn der Lungenschwindsucht. Referat 8. Tuberkulosegesellschaft Wildbad 1928. Brauers Beitr. **1928**, LXX, 1/2. — *Gräff* u. *Küpferle*, Atlas der Lungentuberkulose. Springer, Berlin **1923**. — *Grass H.* u. *E.*, Beobachtungen über die Lungentuberkulose des Schulkindes in ihrer Beziehung zur Stadieneinteilung nach Ranke. Brauers Beitr. LI, 29. — *Grau*, Über das Krankheitsbild der zerstreutherdigen, wahrscheinlich auf dem Blutwege entstandenen Fälle von Lungentuberkulose. Zt. f. Tub. XXIX, 6; Die Bedeutung der Heilstättten für die Tuberkulosebekämpfung. D. med.

Woch. **1921**, 15. — *Grotjahn*, Med. Reform **1907**. — *Hammer*, M. med. Woch. **1902**, 29. — *Harms*, Die Entwicklungsstadien der Lungentuberkulose. Kabitzsch, Leipzig **1926**. — *Heinecke*, Über häufig wiederkehrende Fehldiagnosen besonders der physikalischen Diagnostik. M. med. Woch. **1918**, Nr. 15, S. 393. — *Hollo*, Juvenile Tuberkuloseformen bei Erwachsenen. Erg. d. ges. Med. 3. — *Huebschmann*, Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Springer, Berlin **1928**. — *Ickert*, Phänotype Vorbedingungen für das Angehen von tuberkulösen Infektionen und Reinfektionen in der Lunge des Erwachsenen. Zt. f. Tub. XLV, 4. — *Kayser-Petersen*, Die Bedeutung der Lungenspitzentuberkulose für die Entstehung der Schwindsucht des Erwachsenen. Referat. Tuberkulosenkongreß Wildbad **1928**. Brauers Beiträge **1928**, LXX, 1/2, S. 132. — *Klare*, Die röntgenologische Diagnose und Differentialdiagnose der kindlichen inthrathorakalen Tuberkulose. Würzburger Abhandlungen XXII, 1. — *Kleinschmidt*, Tuberkulose der Kinder. 2. Auflage. Kabitzsch, Leipzig **1927**. — *Koch R.*, Die Ätiologie der Tuberkulose. Berl. kl. Woch. **1882** u. **1883**; Mitt. Kais. Ges. **1884**, II; D. med. Woch. **1891**, **1901**, **1902**. — *Krönig*, Die Frühdiagnose der Lungentuberkulose. D. Kl. **1907**, XI, 19. Vorlesung. - *Kuss*, De l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine. Paris **1898**. - *Langer*, Die Specifität rückbildungsfähiger Lungeninfiltrate bei der kindlichen Tuberkulose. Zt. f. Kind. **1922**, XXXIV. — *Loeschke*, Brauers Beiträge LXVIII und Diskussionsbemerkung. Tuberkulosenkongreß Wildbad. Brauers Beitr. **1928**, LXX, 1/2. — *Lydtin*, Über Tuberkulose mit starker perifokaler Entzündung beim Erwachsenen. Zt. f. Tub. **1926**, XLV, 4; Brauers Beitr. **1926**, LXV, 2/3. — *v. Müller F.*, Tuberkulose und Konstitution. M. med. Woch. **1922**, Nr. 11. — *Neiper* u. *Bräuning*, Berl. kl. Woch. **1910**, Nr. 15. — *Neumann W.*, Klinik der beginnenden Tuberkulose des Erwachsenen. Wien **1925/26**. — *Nicol*, Zur Entwicklung der Tuberkulose. Brauers Beitr. LXVIII, S. 61. — *Pagel*, Allgemeine pathomorphologische Grundlage der Tuberkulose. Springer, Berlin **1927**; Zur Frage der Pubertätsphthise. Brauers Beitr. **1925**, LX; Der tuberkulöse Primäraffekt der Meerschweinchenlunge. Krankheitsforschung **1926**, II. — *Plesch*, Zur Lehre der Perkussion und Auscultation. D. med. Woch. **1917**, Nr. 6/7. - *Puhl*, Über phthisische Primär- und Reinfekte in der Lunge. Brauers Beitr. **1922**, LII. — *Rach*, Zur Semiotik des Stridors. Zt. f. Kind. **1913**, X, 1; VIII, 4. — *Ranke*, Ausgewählte Schriften zur Tuberkulosepathologie, herausgegeben von W. u. M. Pagel. Springer, Berlin **1928**. — *Redeker*, Über die infraclaviculären Infiltrate, ihre Entwicklungsformen und ihre Stellung zur Pubertätsphthise und zum Phthiseogeneseproblem. Brauers Beitr. **1926**, LXIII; Über die Primärinfiltrierung. Zt. f. Tub. **1926**, XLV; Über die exsudativen Lungeninfiltrierungen der primären und sekundären Tuberkulose. Brauers Beitr. **1924**, LIX; Zt. f. Tub. XLIX, 2; Brauers Beitr. LXV, 2/3 u. LXVIII, 1. — *Redeker* u. *Simon*, Praktisches Lehrbuch der Kindertuberkulose. Kabitzsch, Leipzig **1926**. — *Redeker* u. *Walter*, Entstehung und Entwicklung der Lungenschwindsucht der Erwachsenen. Leipzig **1928**. — *Rieder*, Die Röntgenuntersuchung der Lungen und der Bronchen. Lehrbuch der Röntgenkunde von Rieder und Rosenthal, Leipzig **1913**. — *Ritter*, Diskussionsbemerkung. Tuberkulosenkongreß Wildbad **1928**. — *Romberg*, Die Diagnose der Form der Lungentuberkulose. M. med. Woch. **1914**, Nr. 34; Über den örtlichen Befund und die Allgemeinreaktion, besonders über das weiße Blutbild bei den verschiedenen Arten der chronischen Lungentuberkulose. Zt. f. Tub. XXXIV, 3/4; Über die Entwicklung der Lungentuberkulose. Springer, Berlin **1927**. — *Schmorl*, Beginn der Lungentuberkulose. M. med. Woch. **1901**. — *Senator*, Sitzungsber. d. Berl. med. Ges. M. med. Woch. **1903**, Nr. 3. — *Simon*, Über typische frühe tuberkulöse Lungenspitzenherde bei Kindern. Zt. f. Tub. XLII, 5. — *Stürtz*, 4. Versammlung der Tuberkuloseärzte. Berlin **1907**; ref. M. med. Woch. **1907**, S. 1148. — *Tendeloo*, Formen, Fälle und Verlauf der Lungentuberkulose und Krankheitsforschung. **1925**, I. — *Thiele A.*, Tuberkulöse Kinder, Voss, Leipzig **1915**. — *Turban*, Physikalische Untersuchung bei Lungentuberkulose. Bergmann, Wiesbaden **1899**; Über beginnende Lungentuberkulose. Bergmann, Wiesbaden **1899**. — *Ulrici*, Klinische Einteilung der Lungentuberkulose nach den anatomischen Grundprozessen. Brauers Beitr. **1921**, LI; Diagnostik und Therapie der Lungen- und Kehlkopftuberkulose. Springer, Berlin **1924**; Formen der Lungentuberkulose. Kl. Woch. **1926**; Präphthisisches Infiltrat und Entwicklungsvorgänge der Lungentuberkulose. Tuberkulosenkongreß Wildbad **1928**; Brauers Beitr. LXX, 1/2, S. 159. — *Virchow*, D. med. Woch. **1891**. — *Wessler* u. *Jaches*, Roentgenology of the chest. — *Ziegler O.*, Pathologisch-anatomische Vorzüge und klinisches Bild der Lungentuberkulose. Brauers Beitr. **1926**, LXV.

Die Gallenfarbstoffbildung und die Pathogenese des Ikterus.

Von Prof. Dr. **Carl Lewin,** Berlin.

Inhaltverzeichnis.

Seite
Einleitung 545
I. Der Ort der Gallenfarbstoffbildung 546
II. Die Pathogenese des Ikterus 572
III. Die Bilirubinreaktion nach *Hijmans van den Bergh* 582
IV. Schlußbetrachtung 591
Literatur 592

Die vielfachen Wandlungen unserer Anschauungen über die Pathogenese des Ikterus sind zuletzt von *F. Rosenthal* in Bd. VI dieser Ergebnisse eingehend dargestellt worden. Nachdem, gestützt auf die experimentellen Arbeiten von *Naunyn* und *Minkowski*, lange Jahre hindurch ganz unumschränkt die Leber als das Organ der Gallenfarbstoffbildung sowohl unter normalen wie unter pathologischen Bedingungen betrachtet werden konnte, war die Lehre von einer hämatogenen Entstehung des Ikterus außerhalb der Leber, die *Virchow, Leyden* und *Quincke* vertreten hatten, scheinbar abgetan. Nun haben aber die Untersuchungen der *Aschoff*schen Schule von neuem den ganzen Fragenkomplex der Bildung des Gallenfarbstoffs und des Zustandekommens des Ikterus aufgerollt. Galt anfangs das Axiom: die Leberzelle hat das Primat in der Gallenfarbstoffbildung (*Minkowski*) und ohne Leber, d. h. ohne Leberzellen auch kein Ikterus, so hat *Aschoff* die Gegenthese aufgestellt: „Die Leberzelle ist im wesentlichen das Ausscheidungsorgan für den im Blut mit oder ohne Hilfe des reticuloendothelialen Systems gebildeten Gallenfarbstoff. Daher ist Ikterus auch ohne Leber denkbar."

Nun hängen selbstverständlich Gallenfarbstoffbildung und Ikterus eng zusammen. Keineswegs aber ist Bilirubinbildung und Ikterus völlig gleichzusetzen. Mag die Bildung des Gallenfarbstoffs innerhalb oder außerhalb der Leberzellen vor sich gehen, welches die Ursache für den Ikterus ist, darüber entscheiden wohl noch andere Faktoren als allein die Farbstoffbildung. Denn wenn man der Leberzelle auch lediglich die Funktion der Gallenabsonderung zugesteht, so muß doch das klinische Bild des Ikterus eng mit der Funktionstüchtigkeit der Leberzellen verknüpft sein und mit Recht hat *Ohno* bemerkt, daß es eine ganz andere Frage ist, ob auch die Gelbsucht ohne Leber, u. zw. ohne jede Beteiligung des Leber-

gewebes, aufzutreten vermag und er hat davor gewarnt, die Gallenfarbstoffbildung mit der Gelbsuchtgenese zu verwechseln.

So müssen wir also unser Thema in die beiden Fragen teilen: Wo erfolgt im Organismus die Bildung des Bilirubins und welche pathologischen Bedingungen bewirken es, daß der Gallenfarbstoff in einem so hohen Grade in das Blut gelangt, daß es zur Gelbsucht kommt?

I. Der Ort der Gallenfarbstoffbildung.

Völlige Übereinstimmung herrscht darüber, daß als Quelle der Gallenfarbstoffbildung der normale wie der pathologische Blutzerfall zu gelten hat. Schon *Stadelmann* hatte zeigen können, daß bei gesteigerter Zufuhr von Blutfarbstoff, sei es experimentell durch Hämolyse, sei es durch Zufuhr von körperfremdem Hämoglobin, die Ausscheidung des Gallenfarbstoffs ansteigt. *Brugsch* und *Yoshimoto* wiesen nach, daß subcutan injiziertes Hämoglobin fast quantitativ als Gallenfarbstoff in der Galle beim Hunde ausgeschieden wird. Demgegenüber bleibt die Annahme von *Whipple* vollkommen vereinzelt, der als gemeinsame Grundlage, sowohl des Hämoglobins wie des Bilirubins, einen „Pigmentkomplex" sich vorstellt, der seine Bausteine aus Nahrung und zu grunde gehenden Körperzellen, demnach auch aus dem hierbei gebildeten Hämoglobin bezieht, und aus dem sowohl Hämoglobin wie Bilirubin entstehen kann. *Thannhauser* hält die chromogene eiweißfreie Gruppe des Hämoglobins für die Muttersubstanz des Bilirubins und sieht in der Bilirubinbildung einen komplexen Vorgang, wobei eine Abspaltung des Eiweißrestes und des Eisens und eine Oxydation am Pyrrolkern des Hämoglobins erfolgt. Dieser ganze Prozeß sei an die Tätigkeit lebender Zellen geknüpft. Doch sei es unwahrscheinlich, daß ein so vielgestaltiger Vorgang allein durch die Tätigkeit von Endothelzellen möglich ist. Indessen hat *H. Fischer* nachgewiesen, daß das von *Virchow* in alten Blutextravasaten gefundene Hämatoidin mit dem Bilirubin identisch ist. Damit erscheint die Gallenfarbstoffbildung aus dem Hämoglobin keineswegs mehr als ein so komplizierter Vorgang, den nur die lebende Zelle vollbringen kann. *F. Rosenthal* bemerkt denn auch, daß jedenfalls die Entstehung des Gallenfarbstoffs außerhalb der Leber durch *Fischer* mit Sicherheit erwiesen sei. So gelang es ja auch *Brugsch* und *Pollak,* durch Einwirkung von Brenzcatechin auf Blutfarbstoff und seine Devivate außerhalb des Körpers im Reagensglas einen mit dem Bilirubin vollkommen identischen Farbstoff zu erzeugen.

Wo erfolgt nun die physiologische Bildung des Gallenfarbstoffs im lebenden Organismus?

Naunyn und *Minkowski* hatten bei Vögeln nach Leberexstirpation das Ausbleiben eines Arsenwasserstoffikterus beobachtet und sie schlossen daraus, daß ohne die Mitwirkung der Leber keine Gallenfarbstoffbildung möglich sei. *Aschoffs* Schüler *McNee* bestätigte diese Versuche, aber seine Deutung ist eine andere. Nicht die Leberzellen, sondern die *Kupffer*schen Sternzellen sind der Ort der Bilirubinbildung. Ihre Entfernung durch die Leberexstirpation ist die Ursache dafür, daß bei den Versuchstieren kein Ikterus auftritt. Diese Anschauungen über die Bedeutung der *Kupffer*schen Sternzellen als Ort der Gallenfarbstoff-

bildung sind nach *Aschoff* in den klassischen Experimenten von *Minkowski* und *Naunyn* und in den von diesen Autoren beschriebenen histologischen Bildern vollkommen begründet. *McNees* Arbeit habe lediglich die von *Naunyn* und *Minkowski* gegen die ausschließliche Bedeutung der *Kupffer*schen Sternzellen für die Gallenfarbstoffbildung geäußerten Bedenken zerstreut und so den Zwang beseitigt, den Ort der Bilirubinbildung in die Leberzellen zu verlegen, für die *Minkowski* und *Naunyn* aus ihren Präparaten selbst nicht den geringsten Beweis erbringen konnten. Auch *F. Rosenthal* gesteht zu, daß es mehr Schlußfolgerungen als unmittelbare Beweise sind, welche *Minkowski* und *Naunyn* dazu veranlaßten, den Hauptanteil an der Bildung des Gallenfarbstoffs den Leberzellen und nicht den *Kupffer*schen Zellen zuzuschreiben und er bemerkt weiter, daß in dem Satz von *Naunyn-Minkowski* „hiernach halten wir es für sehr wahrscheinlich, daß auch in den Leberzellen die Zersetzung des Blutfarbstoffs und die Bildung von Gallenfarbstoff vor sich geht und in vielen Fällen sogar die weit überwiegende Rolle spielt" zugleich das Eingeständnis liegt, daß das letzte Wort über den Ort der Bilirubinbildung mit diesen eigenen Versuchen nicht gesprochen sei. Die Ergänzung und Vervollständigung dieser Experimente durch *McNee* besteht im wesentlichen darin, daß er im Gegensatz zu *Minkowski* auch in der Milz gallenfarbstoffführende Zellen nachweisen konnte und daß er ferner die auch nach *Minkowski* und *Naunyn* gallenfarbstoff- und eisenhaltigen *Kupffer*schen Sternzellen bei den entleberten und mit AsH_3 vergifteten Gänsen schnell aus der Leber verschwinden und in den Lungengefäßen sich auflösen sah. Somit findet eine dauernde Desquamation dieser Zellen und durch diesen Zerfall eine dauernde Abgabe von Gallenfarbstoff an das Blut statt. Aus der geringen Zahl der von *Minkowski* und *Naunyn* in der Leber ihrer Versuchstiere vorgefundenen eisen- und bilirubinhaltigen *Kupffer*schen Zellen hatten sie geschlossen, daß diese Menge zur Gallenfarbstoffbildung nicht ausreichend sei. *McNees* Befunde entkräften diesen Einwand, wie *Aschoff* ausführt, denn die *Kupffer*schen Zellen befinden sich nach *McNee* in dauernder Desquamation und Wanderung durch die Circulation, der Leberbefund gibt also von der wirklichen Anzahl keine Vorstellung.

Ich will hier einen Einwand von *Fischler* gegen die Beweiskraft der *McNee*schen Versuche einschalten. Er betont, daß die völlige Exstirpation der Leber bei der Gans auch nach seinen eigenen Erfahrungen außerordentlich schwierig ist. *McNee* schreibt aber selbst, daß Leberreste erhalten blieben, und *Fischler* glaubt, daß es gerade diese sind, welche unmittelbar mit der Vena cava inferior verbunden sind und die man wegen der Blutungsgefahr sich zu entfernen scheut. Es ist ihm außerordentlich wahrscheinlich, daß diese geringen erhaltenen Leberreste in den Experimenten *McNees* bei Arsenwasserstoffvergiftung noch ikterisches Pigment produziert haben und es bei ihrer innigen Verbindung mit der Vena cava inferior direkt an das Blut abgegeben haben. Diesen Einwand gegen *McNees* Versuche macht auch *F. Rosenthal* gegen die Experimente von *Mann* und seinen Mitarbeitern geltend, die wir noch besprechen werden.

F. Rosenthal weist weiter darauf hin, daß *McNee* selbst in einigen Fällen den Harn der Versuchstiere nicht ganz frei von Bilirubin fand, was wohl durch Zurückbleiben von Leberresten oder Absorption von Gallenfarbstoff vom Darm

her erklärt werden müsse. Schon *Minkowski-Naunyn* fanden nach AsH_3-Vergiftung entleberter Vögel zuweilen stärkere Gallenfarbstoffausscheidung durch den Harn ebenso wie nach Entleberung normaler Tiere. Hier müsse wohl eine Absorption vom Darm her erfolgt sein. Daß eine solche stattfindet, haben insbesondere die Arbeiten von *Schiff, Quincke, Wertheimer, Rous, Brown* und *McMaster, Retzlaff* u. a. ergeben. Allerdings meint *Makino* auf Grund seiner eigenen Versuche, daß eine Resorption größerer Mengen von Gallenfarbstoff vom Darm her unwahrscheinlich sei. Gegen die Resorption spricht jedenfalls die Beobachtung von *Gilbert* sowie von *Meyer* und *Knüpfer,* daß nach der Nahrungsaufnahme ein Absinken der Bilirubinwerte des Serums erfolgt. *Minkowski* und *Naunyn* haben ausdrücklich bemerkt, daß, falls nach der Entleberung der Versuchstiere noch eine Bilirubinausscheidung fortdauert, somit auch die Bilirubinproduktion andauern müsse. Sie schließen daraus, daß der überwiegend größte Teil des Bilirubins in der Leber, ein ganz kleiner Bruchteil aber an anderer Stelle gebildet wird.

Es ist also hier von *Minkowski* und *Naunyn* noch einmal die Möglichkeit der Bilirubinbildung außerhalb der Leberzellen ausdrücklich zugegeben worden. Die *Kupffer*schen Sternzellen bilden bekanntlich nur einen Teil des gesamten reticuloendothelialen Systems (*Aschoff-Landau*), das nach *Aschoff* wenigstens bei den Vögeln im wesentlichen der Ort der Bilirubinbildung ist.

F. Rosenthal bemerkt nun zu *McNees* Versuchen, daß der Einwand von *Naunyn* und *Minkowski* unberücksichtigt geblieben sei, die in der Milz und im Knochenmark zurückbleibenden endothelialen Zellen hätten ja, wenn sie aus den zu grunde gehenden Erythrocyten Bilirubin zu bilden im stande wären, auch nach der Leberexstirpation erheblichere Gallenfarbstoffmengen liefern müssen und so einen Ikterus doch noch hervorrufen können. Aber *McNee* hat diesen Einwand damit zu entkräften gesucht, daß bei den Vögeln der größte Teil des reticuloendothelialen Apparates durch die *Kupffer*schen Zellen repräsentiert wird, daß also die noch in der Milz und im Knochenmark zurückgebliebenen reticuloendothelialen Zellen nicht ausreichend zur Bilirubinbildung seien. *F. Rosenthal* und *Fischer* deuten weiter hypothetisch die histologischen Bilder von *McNee,* die er als Beweis für die Bildung des Gallenfarbstoffs in den *Kupffer*schen Zellen aus den dort zu grunde gehenden Erythrocyten anführt, so, daß die *Kupffer*schen Zellen alles Fremdartige und Überflüssige aus dem Blute in sich aufnehmen. So speichern sie auch natürlich Eisen und Gallenfarbstoff, die also nicht autochthon entstanden, sondern phagocytiert sind. Auch nach *Aschoff* bleibt der Einwand möglich, daß die von *Minkowski* und *Naunyn* sowie von *McNee* und *Aschoff* als Hämoglobinaufnahme und Hämoglobinverarbeitung seitens der *Kupffer*schen Sternzellen gedeuteten Bilder tatsächlich nur Resorptionserscheinungen dieser Zellen gegenüber dem übermäßig im Blute auftretenden, aus den Leberzellen stammenden Gallenfarbstoff seien.

Nun glaubt aber *Aschoff,* daß *Kodama* histologisch den Beweis erbracht hat, daß die *Kupffer*schen Sternzellen im wesentlichen der Ort des Blutzerfalls und der Bilirubinbildung sind. *Kodama* wiederholte zunächst die Versuche der Vergiftung von Tauben und Gänsen mit AsH_3 und bestätigte die histologischen Bilder aller früheren Autoren. Der ganze Prozeß beginnt bei den Tauben mit

einer Phagocytose der roten Blutzellen in den *Kupffer*schen Zellen, die schon zu einer Zeit nachweisbar ist, wo von einer Schädigung der Leberzellen noch nichts bemerkt werden kann. Aber *Kodama* betont doch ausdrücklich, daß damit nur die Verdauung der Erythrocyten und durch die gleichzeitig stärker hervortretende Eisenablagerung auch der Abbau des Hämoglobins bis zu einem gewissen Grade erwiesen sei, aber noch nicht die endgültige Umwandlung des Hämoglobins zu Bilirubin. *Aschoff* folgert diese Zusammenhänge nur indirekt, indem er darauf hinweist, daß die Umwandlung der Erythrocyten in den *Kupffer*schen Zellen in eisenfärbbare Elemente ungefähr mit dem Auftreten des Gallenfarbstoffs im Serum zusammenfällt, während zu gleicher Zeit in den Leberzellen noch keine Spur von Eisenkörnchen zu finden ist. Das Auftreten von Gallenfarbstoff in den *Kupffer*schen Zellen hat *Kodama* bei der AsH_3-Vergiftung nicht gesehen; er bemerkt ausdrücklich, daß seine Versuche nicht genügen, eine endgültige Entscheidung zu fällen. Nur könne er an den Leberzellen keine Störungen finden, während gleichzeitig an den *Kupffer*schen Zellen schon zu Beginn der Vergiftung stärkste histologische Veränderungen nachweisbar seien.

Weitere histologische Studien stellte *Kodama* bei Hunden mit Toluylendiaminvergiftung an. Hier verglich er die Veränderungen der Leber mit dem Auftreten von Bilirubin im Serum. Er fand 6 Stunden nach der Vergiftung im Serum eine indirekte Bilirubinreaktion nach *van den Bergh* und erst etwa 3 bis 4 Stunden später eine direkte Reaktion. So lange die Reaktion indirekt war, sah er in der Leber keine Gallenthromben, sondern nur in den *Kupffer*schen Zellen eine Erythrocytenphagocytose. Tritt aber auch direktes Bilirubin im Serum auf, so erscheinen gleichzeitig auch feinste Gallenthromben in den leicht dilatierten Gallencapillaren der peripheren Leberläppchen. Es ist also mit dem Auftreten der indirekten Reaktion keine Schädigung der Leberzellen verbunden, wohl aber sieht man jetzt schon in den *Kupffer*schen Zellen hämoglobinhaltige Substanzen und eine Schwellung und Durchtränkung mit gelblichem Farbstoff, den man „für Gallenfarbstoff halten könnte". Dieser Farbstoff kann aber nicht auf eine Parapedese aus den Leberzellen zurückgeführt werden, d a h i e r j a i r g e n d w e l c h e V e r ä n d e r u n g e n f e h l e n. Erst wenn richtige Gallencylinder sich bilden, werden diese in die pericapillären Lymphräume gedrängt und von den *Kupffer*schen Zellen aufgenommen.

Gleichzeitig mit der Verarbeitung des Hämoglobins in den *Kupffer*schen Zellen geht hier eine vermehrte Ablagerung eisenhaltiger Granula einher. Diese treten in zunehmendem Grade aber auch in den Leberzellen auf, ohne daß hier eine Aufnahme von roten Blutkörperchen oder Hämoglobin festzustellen wäre. Diese Eisenablagerung in den Leberzellen ist also nach *Kodama* wesentlich ein Ausscheidungsvorgang, der zur Eisenablagerung führt. Eine Gallenfarbstoffablagerung erfolgt in den Leberzellen erst im späteren Stadium der Vergiftung, aber stets erst nach seinem Auftreten in den *Kupffer*schen Zellen. Immer gehen die Veränderungen der *Kupffer*schen Zellen denjenigen in den Leberzellen voraus.

Auch die histologischen Bilder bei der Choledochusunterbindung, die *Kodama* studiert hat, vergleicht er mit der Prüfung der Bilirubinreaktion im Serum. Schon *Retzlaff* hat festgestellt, daß bei Hunden nach Choledochusunterbindung zuerst eine indirekte Bilirubinreaktion, später eine direkte im Serum auf-

tritt. Dasselbe sah *Lepehne* bei Kaninchen. *Kodama* konnte das sowohl bei Hunden und Kaninchen wie bei Tauben und Gänsen bestätigen. Bei Kaninchen treten die von *Tischner, Gerhardt, Beloussow, Pick* u. a. beobachteten Leberzellnekrosen erst immer zugleich mit dem Erscheinen des direkten Bilirubins im Serum auf. Solange das Serum nur indirekt reagiert, fehlen Nekrosen. Das direkte Bilirubin zeigt sich also erst gleichzeitig mit den Leberzellennekrosen. Bei Hunden tritt, wie *Ogata* zeigte, eine Leberzellennekrose nach der Choledochusunterbindung erst relativ spät auf. *Kodama* konnte auch hier nur direktes Bilirubin im Serum erst dann nachweisen, wenn sich in den peripheren Leberläppchenteilen allerfeinste Gallenthromben zeigen, welche die Gallencapillaren verstopften. Dagegen fehlten alle Veränderungen in der Leber, solange lediglich die indirekte Reaktion im Serum nachweisbar ist. Ebenso zeigten Tauben erst dann direktes Bilirubin im Serum, wenn sich Leberzellennekrosen nachweisen lassen, während bei Gänsen das Auftreten der direkten Reaktion im Serum mit der Bildung von Gallenthromben, aber nicht mit Nekrosen einhergeht.

Aus diesen Befunden von *Kodama* schließt *Aschoff*, daß solange nur indirektes Bilirubin im Serum ist, irgendwelche Veränderungen der Leberzellen fehlen. Also sind die Leberzellen an der Bildung des indirekten Bilirubins nicht beteiligt. Wohl aber sieht man schon frühzeitig eine lebhafte Tätigkeit der *Kupffer*schen Sternzellen; Verstopfungen der Gallencapillaren fehlen, so daß diese als Quelle der hämolytischen Bilirubinämie nicht in Frage kommen. Sie sind, wenn sie auftreten, nicht die Ursache, sondern nur eine Folge der Gallenfarbstoffvermehrung im Blute. Eine Dysfunktion der Leberzellen kann nicht für das Auftreten von indirektem Bilirubin verantwortlich gemacht werden, denn die Gallencapillaren werden ja weiter mit Galle gefüllt, was nur möglich ist, wenn die Leberzellen ihr Sekret in der natürlichen Richtung, allerdings in vermehrter Menge und veränderter Beschaffenheit, secernieren, also eher Hyperfunktion als Dysfunktion. Gleich *Lepehne* sieht er als die Bildungsstätte des indirekten Bilirubins die Reticuloendothelien an. Daß es nun beim hämolytischen Ikterus auch zu einer direkten Bilirubinreaktion kommt, ist mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Bildung von Gallenthromben zu beziehen, die gewöhnlich gleichzeitig mit dem Auftreten der direkten Reaktion im Serum nachzuweisen sind. Diese Bildung von Gallenthromben steht mit der Ausscheidung eines besonders zähflüssigen Bilirubins im Zusammenhang. Wenn dieser Körper als Folge einer Blockierung und Lähmung des reticuloendothelialen Systems nicht entstehen kann, so kann er auch nicht von den Leberzellen secerniert werden und dann bleiben Gallenthromben und Stauungsikterus aus. Die Unterbindungsversuche *Kodamas* zeigen nun ganz deutlich, daß der Nachweis von direktem Bilirubin entweder mit dem Sichtbarwerden von Leberzellnekrosen oder mit irgendwelchen Zeichen von Gallencapillarenverstopfung zusammenfällt. Es wird durch die Choledochusunterbindung das Sekretionsvermögen für das von den Reticuloendothelien gelieferte indirekte Bilirubin verringert, das indirekte Bilirubin häuft sich so stark an, daß es im Blute nachweisbar wird. Die Bildung der Gallencylinder in den Capillaren und die Rückstauung der Galle in ihnen führt allmählich zur Absorption des schon secernierten, stets die direkte Reaktion gebenden Bilirubins. Das dauert längere Zeit, daher hinkt die auf Resorption aus den

Gallenwegen zurückzuführende direkte Bilirubinreaktion der lediglich auf vermehrter Produktion im Blute beruhenden indirekten Reaktion nach.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen *Kodamas* fand nun aber *Hiyeda*, daß bei der Choledochusunterbindung und auch bei der Toluylendiaminvergiftung die Gallenfarbstoffbildung vor sich geht durch einen Austritt der Galle aus den Gallencapillaren per diapedesin. Es handelt sich, wie auch *Eitel* fand, um einen echten Resorptionsikterus, bei dem nach *Hiyeda* die Galle durch die geschädigten Gallengangcapillaren durchsickert und gewisse Leberveränderungen durch direkte oder indirekte Schädigung der Parenchymzellen macht, die *Hiyeda* als Klarifikation bezeichnet, die frühzeitig auftritt und die ersten anatomischen Veränderungen darstellt. Wir werden auf diese wichtigen, für die Pathogenese des Stauungs- und des toxischen Ikterus bedeutsamen Untersuchungen noch zurückkommen.

Auch hat *Hiyeda* beim experimentellen Stauungsikterus (durch Choledochusunterbindung) von Anfang an eine direkte Reaktion im Blute nachgewiesen, während eine indirekte Reaktion erst im abnehmenden Stadium aufzutreten pflegt. Auch beim Toluylendiaminikterus tritt von Anfang an eine direkte Reaktion auf, während erst 5—6 Tage nach der Vergiftung (Injektion von 0·05 *g* auf 1 *kg* Tiergewicht) eine indirekte Reaktion sich zeigt. Die von *Kodama* aufgestellte Behauptung, daß beim Toluylendiaminikterus zuerst eine indirekte Reaktion auftritt, solange noch Leberveränderungen fehlen, hat sich also als Irrtum erwiesen. *F. Rosenthal* zeigte schon, daß bei der Toluylendiaminvergiftung im Serum zuerst ein Farbstoff auftritt, der kein Bilirubin ist. Das hat *Yuasa* bestätigt. Dieser Farbstoff verdeckt die Bilirubinreaktion, so daß also die Angaben von *Kodama* nicht zutreffend sein können. Bilirubinbestimmungen im Serum sind nach *Yuasa* in den ersten 12 Stunden nach Toluylendiaminvergiftung überhaupt nicht möglich. Damit entfallen also auch die Schlüsse, die *Aschoff* aus diesen Angaben *Kodamas* gezogen hat, wonach die Bildung des indirekten Bilirubins nicht an die Leberzellen gebunden ist. Auf die Frage, welche Bedeutung das Auftreten der direkten und der indirekten Reaktion im Serum für die Pathogenese des Ikterus hat, soll an dieser Stelle noch nicht eingegangen werden.

Aschoff betont nun, daß die histologischen Untersuchungen von *Kodama* auch noch von anderen Gesichtspunkten aus auf den Ort der Bilirubinbildung wichtige Schlüsse zulassen. *Kodama* zeigte, daß nach der Unterbindung des Choledochus bei Hunden die *Kupffer*schen Zellen sich bald mit Eisen zu speichern beginnen. Schon nach 24 Stunden enthalten sie mehr oder weniger deutlich Eisenkörnchen, dagegen bleiben die Leberzellen frei. Es sieht also ganz so aus, als ob die *Kupffer*schen Sternzellen weiter arbeiteten und das aus dem zerlegten Hämoglobin stammende Eisen zunehmend speichern, weil die Leberzellen es nicht mehr genügend ausscheiden. Umgekehrt sieht man nach Toluylendiaminvergiftung die Leberzellen sehr reichlich mit Eisenkörnchen gefüllt, während die *Kupffer*-Zellen es nur spärlich enthalten. Damit ist das Argument von *Minkowski* und *Naunyn* hinfällig, daß wegen der starken Eisenablagerung in den Leberzellen bei schwacher Eisenablagerung in den *Kupffer*schen Sternzellen eine direkte Verarbeitung des Hämoglobins in den Leberzellen anzunehmen sei. Wenn die Leberzellen bei der Vergiftung so stark Eisen speichern, so hängt

das nicht von ihrer Beteiligung an der Gallenfarbstoffbildung ab, sondern davon, daß sie hier das im Übermaß gebildete Eisen reichlich ausscheiden und dabei speichern. Unterdrückt man die Eisenausscheidung wie bei der Choledochusunterbindung, so zeigen sie gar keinen Eisengehalt. Ganz anders aber die *Kupffer*schen Sternzellen. Ihre Tätigkeit wird nach *Aschoff* durch die Choledochusunterbindung nicht gehemmt. An ihnen tritt die hämoglobinzersetzende Tätigkeit erst recht deutlich in der Eisenreaktion zutage. Eine solche Deutung der Eisenreaktion in den *Kupffer*schen Zellen ist jedenfalls nach *Aschoff* ebenso berechtigt wie diejenige von *Minkowski* und *Naunyn* bei den Leberzellen. Will man aber die Eisenspeicherung in den *Kupffer*schen Zellen nicht als Zeichen der intracellulären Hämoglobinzerlegung anerkennen, sondern sie mit *F. Rosenthal* nur als einen Resorptionsvorgang aus dem Blute betrachten, eine Vorstellung, die durchaus möglich ist, wie *Aschoff* betont, so fallen auch alle von *Minkowski* und *Naunyn* für die Leberzellen gezogenen Schlußfolgerungen. Zur Frage der Phagocytose von Gallenfarbstoff in den *Kupffer*schen Zellen bemerkt *Aschoff*, daß nur bei ausgesprochener Gallenthrombenbildung in den Gallencapillaren oder bei stark ausgesprochenem Blutikterus eine Speicherung von Gallenfarbstoff in den *Kupffer*schen Zellen auftritt. Im ersten Falle werden nach *Ogata* ganze Bruchstücke von Gallencylindern von den *Kupffer*schen Sternzellen gefressen. Im anderen Falle aber beladen sie sich mit feinkörnigem Pigment. Die Veränderungen aber, die sich an den *Kupffer*schen Zellen in frühen Stadien der Toluylendiaminvergiftung zeigen, sind weder mit dem einen noch mit dem anderen Vorgang zu identifizieren. Sie stellen nach *Aschoff* etwas ganz Besonderes dar und können daher nicht, wie es *Rosenthal* und *Fischer* annehmen, als einfache Phagocytose oder Resorption von fertigem Gallenfarbstoff seitens der *Kupffer*schen Sternzellen gedeutet werden. Auch wenn man nach *Kodama* Tauben reine Bilirubinlösungen einspritzt, so daß das Serum eine starke Bilirubinreaktion zeigt, findet man nichts von den Bildern, wie sie *Minkowski* und *Naunyn* oder *Lepehne* und *McNee* beschrieben haben. Dagegen treten bei Unterbindung des Choledochus recht auffallende Speicherungen von Eisen und auch von Farbstoffmassen auf, ganz ähnlich wie beim Arsenwasserstoffikterus. Auch die feineren Vorgänge in den Sternzellen bei der Arsenwasserstoffvergiftung von Tauben sprechen gegen die Annahme von *F. Rosenthal*, daß die in den *Kupffer*schen Sternzellen auftretenden Eisen- und Farbstoffmassen schon im Blute vorhanden sind und nur von den *Kupffer*schen Zellen gespeichert werden. *Kodama* konnte zeigen, daß der ganze Prozeß mit einer gewaltigen Phagocytose der roten Blutkörperchen beginnt. Dann sieht man — während im Blut allmählich Gallenfarbstoff nachweisbar wird — eine allmähliche Umwandlung derselben in eisenfärbbare Elemente, während in den Leberzellen noch keine Spur von Eisenkörnchen zu finden ist. Doch betont *Aschoff*, daß die Störungen des Eisen- und Farbstoffwechsels nach Unterbindung des Choledochus von Tier zu Tier und bei demselben Tier je nach der Zeitdauer außerordentlich wechseln.

Kanner hat nun auf Veranlassung von *M. B. Schmidt* das Verhalten der *Kupffer*schen Zellen beim Stauungsikterus untersucht und ist zu dem Resultat gekommen, daß die Sternzellen den in ihnen enthaltenen Gallenfarbstoff fertig aus dem strömenden Blute bezogen haben. Diese Untersuchungen hat er dann auf

andere Ikterusformen ausgedehnt. In allen Fällen von mechanischem Ikterus durch Stauung fand sich immer in den Sternzellen das Pigment innerhalb der Acini ganz unabhängig von den Leberzellen. Während diese nur in den centralen Teilen der Leberläppchen gallig pigmentiert erscheinen, sind es die Sternzellen ganz gleichmäßig im ganzen Acinus. In manchen Fällen sind sie so mit Pigment beladen, daß sie im Schnitt wie Höckerchen gegen das Lumen der Blutcapillaren vorspringen. In der vom Ikterus verschonten Acinusperipherie fallen die pigmentierten Sternzellen besonders auf und das Bild ähnelt hier ganz dem, das man bei Speicherung der Zellen, z. B. mit kolloidalen Metallen oder durch vitale oder intravitale Färbung mit gewissen Farbstoffen erhält. Von allen in Betracht kommenden Möglichkeiten, die *Kanner* erörtert, gilt ihm einzig und allein als die einleuchtendste die Abstammung des Gallenfarbstoffs aus dem circulierenden Blut, aus dem es die Sternzellen phagocytiert haben.

Im Gegensatz zum mechanischen Ikterus finden sich nun in allen Fällen von nichtmechanischer Gelbsucht die *Kupffer*schen Sternzellen frei von Gallenpigment, erweisen sich also in dieser Hinsicht ebenso unabhängig von den Leberzellen wie beim Stauungsikterus. Nach *Kanner* ist möglicherweise ein gewisser Konzentrationsgrad von Bilirubin im Serum nötig, damit es die Sternzellen in sich aufnehmen. Oder aber man müßte annehmen, daß das Stauungsbilirubin in die Sternzellen ebensowenig aufgenommen werden kann wie etwa von den Nierenepithelien, und daß der Cholesteringehalt des Blutes (*Grunenberg* und *Adler*) dabei eine Rolle spielt. Die Befunde an den Sternzellen beim nichtmechanischen Ikterus sprechen gegen eine Bilirubinbildung in den Zellen. Es sei nicht anzunehmen, daß die *Kupffer*schen Zellen in infinitum Gallenfarbstoff bilden sollten, ohne daß eine Veränderung an ihnen sichtbar würde, denn der Gallenfarbstoff müßte bei ihnen durch Stauung sichtbar werden. Die Anhänger der Bilirubinbildung in den *Kupffer*schen Zellen seien ja der Meinung, daß das in diesen nachgewiesene Gallenpigment der Ausdruck einer Stauung sei. Das ist aber tatsächlich nur beim mechanischen Ikterus der Fall. Wenn nun in den *Kupffer*schen Zellen im Stadium erhöhter Produktion von Gallenfarbstoff trotzdem Bilirubin nicht nachweisbar sei, während es im Falle bloßer Behinderung des Gallenabflusses, wo doch die Bilirubinbildung die Norm nicht überschreitet, sichtbar ist, so spreche das nach *Kanner* sehr stark gegen die Annahme einer bilirubinbildenden Tätigkeit der *Kupffer*schen Zellen, während die anatomischen Bilder kein einziges Argument gegen die Gallenfarbstoffbildung in den Leberzellen ergeben. *Aschoff* bemerkt zu diesen Untersuchungen *Kanners*, daß alle seine Schlüsse auch für die Leberzellen gelten und daß also kaum in seinen Befunden ein positiver Beweis für die Gallenfarbstoffbildung in den Leberzellen zu sehen ist.

Es scheint jedenfalls aus allen diesen Versuchen hervorzugehen, daß durch histologische Untersuchungen und anatomische Bilder über den Ort der Gallenfarbstoffbildung nur schwer eine Klärung wird erzielt werden können. *F. Rosenthal* weist auf *Huecks* Darstellung hin, aus der unzweifelhaft sich ergebe, daß aus dem histologischen Bilde und insbesondere aus den Ablagerungsstätten der eisenhaltigen Pigmente etwas Abschließendes über den Ort und die histochemischen Vorgänge der Gallenfarbstoffbildung nicht zu sagen ist. *Hueck* und *Lubarsch*

betonen, daß Bildung und Stapelung von eisenhaltigem, aus dem Blutzerfall stammenden Farbstoff, Hämosiderin, und von Gallenfarbstoff ihre getrennten histologischen Wege geht und eigenen Gesetzmäßigkeiten unterliegt. Es gibt Krankheiten mit starkem Blutzerfall und Ikterus ohne endotheliale Siderosis (hämolytischer Ikterus, *Weil*sche Krankheit), anderseits aber Fehlen von Ikterus bei sehr starker Siderosis des reticuloendothelialen Zellsystems (perniziöse Anämie, Krebskachexie und sekundäre Anämien aller Art); das zeigen auch die Befunde von *Kanner*.

So kann nach *F. Rosenthal* die Anwesenheit von Eisenpigment in den *Kupffer*schen Zellen beim AsH_3-Ikterus von Tauben und Gänsen nicht beweisen, daß in ihnen Gallenfarbstoff aus den Blutzellen gebildet wird, ebensowenig wie in den Leberzellen histologische Parallelen zwischen Siderosis und Bilirubinbildung erkennbar sind. Es kann sich bei den *Kupffer*schen Zellen um schnelle Phagocytose handeln, wie ja auch in ihnen Gallencylinder mit Sicherheit phagocytiert werden. Die Deutung der histologischen Details bei der Phagocytose von Erythrocyten bis zum intracellulären Auftreten des Gallenfarbstoffs habe immer noch mit Schwierigkeiten zu kämpfen, und wenn auch *Kodamas* Untersuchungen bemerkenswerte Argumente für den Umbau des Hämoglobins in den Sternzellen liefern, so seien sie doch für die Frage der endothelialen Gallenfarbstoffbildung und gegen die Theorie vom Primat der Leberzellen bei der Bilirubinbildung nicht beweiskräftig. Umsoweniger als durch *Heinrichsdorff* nachgewiesen sei, daß, wie schon ältere Arbeiten betonen, beim toxischen Blutzerfall durch AsH_3 bei Tauben auch die Leberzellen in beträchtlichem Grade rote Blutkörperchen und ihre Trümmer phagocytieren und dann in die Circulation geraten können. Diese Leberzellen enthalten gleichfalls Abbauprodukte des Hämoglobins bis zu Eisengranula und gallenfarbstoffähnliche Pigmentstufen. Wenn diese Angaben *Heinrichsdorffs* zutreffen, dann kommen wir in der Frage, wo der Gallenfarbstoff entsteht, durch histologische Bilder nicht weiter, denn dann kommt es nur darauf an, in welchem Ausmaße die reticuloendotheliale und die hepatocelluläre Gallenfarbstoffbildung erfolgt und in welcher quantitativen Beziehung sie zueinander stehen. Das ist also dieselbe Frage, die schon *Minkowski-Naunyn* erörtert und zu gunsten der Leberzellen entschieden haben.

Die Feststellungen von *Heinrichsdorff*, daß auch die Leberzellen rote Blutkörperchen speichern und daß sie sogar in die Circulation gelangen, werden von *Kodama* als unbegreiflich bezeichnet. Seine Versuche mit Collargolspeicherung, bei welcher in erster Linie die *Kupffer*schen Zellen gespeichert werden, zeigen ganz eindeutig, daß nur sie es sind, welche bei den nichtgespeicherten Tieren die roten Blutkörperchen aufnehmen, sonst müßte man bei den gespeicherten Tieren, wo ja die Leberzellen nur wenig oder gar kein Collargol enthalten, die Phagocytose ruhig wieder vor sich gehen sehen, was aber nicht der Fall ist. *Biondi* leugnet jede Beteiligung der erythrocytenhaltigen Zellen an der Bildung der siderosen Zellen und hält letztere für Phagocytose, die das aus den Leberzellen zurückgegebene Eisen aufsaugen und nun in Milz Lymphknoten u. s. w. verschleppen. *Aschoff* weist demgegenüber darauf hin, daß der Hämoglobinabbau bei den einzelnen Vergiftungen und bei den einzelnen Tierarten sehr verschieden vor sich geht. Es ist sehr wohl möglich, daß nicht nur morphologische

Differenzen eine Rolle spielen (intracelluläre Verdauung ganzer Erythrocyten oder gelösten Hämoglobins oder bereits extracellular abgebauten Hämoglobins), sondern auch die Art der Kuppelung an den roten Blutkörperchen oder am Hämoglobin und seiner Derivate. So kann einmal Abbau des gelösten Hämoglobins zum Eisen möglich sein, aber nicht der aufgenommenen Erythrocyten. Aber auch *Aschoff* gesteht zu, daß rein morphologisch die Entscheidung schwer zu erbringen ist, ob eine Aufspaltung von Hämoglobin zu Eisen und Bilirubin oder eine Speicherung des im Blut gelösten Farbstoffs und Eisens vorliegt. Er meint, daß auch die Anhänger der hetapocellularen Bilirubinbildung keine histologischen Beweise für ihre Anschauungen bisher erbracht hätten. Auch *Kanners* Untersuchungen seien nicht beweisend. In diesen Feststellungen stimmt ihm *F. Rosenthal* zu. So wenig er die Rolle der Reticuloendothelien bei der Gallenfarbstoffbildung histologisch als erwiesen ansieht, so fehlt doch ebenso der überzeugende histologische Beweis für das Primat der Leberzellen bei der Gallenfarbstoffbildung.

Die Entscheidung hat nun *Lepehne*, ebenfalls ein Schüler von *Aschoff*, auf anderem Wege zu erbringen geglaubt. Er versuchte, die *Kupffer*schen Sternzellen zu blockieren und funktionsuntüchtig zu machen, indem er zunächst den Versuchstieren Collargol injizierte, das, wie schon *Cohn* zeigte, sich sofort in den *Kupffer*schen Zellen speichert. Vergiftete er nun die Tiere mit Arsenwasserstoff, so sollten die silbergespeicherten Sternzellen an der Erythrocytenaufnahme und damit an der Gallenfarbstoffbildung gehindert und so die Entstehung eines Ikterus unterdrückt werden. Er fand denn auch bei diesen Tauben eine Anhäufung von zusammengesinterten, durch die Hämolyse freigewordenen Kernen von roten Blutkörperchen in Form von Emboli in allen Blutgefäßen, besonders in der Lunge, während diese bei den nichtblockierten Tauben fehlten, da hier ja die geschädigten Erythrocyten von der Milz und den *Kupffer*schen Sternzellen aufgenommen und weiter zersetzt wurden. In den collargolgefüllten *Kupffer*schen Zellen fehlte vollständig grünes Pigment und es fehlten auch die grünen biliverdinhaltigen Zellen, im Gegensatz zu den Kontrolltieren. Somit war also der Beweis erbracht, daß die Gallenfarbstoffbildung und damit die Entstehung des Ikterus durch Arsenwasserstoffvergiftung bei Tauben verhindert werden konnte, wenn die reticuloendothelialen Zellelemente künstlich ausgeschaltet wurden.

Auch *Eppinger* hat aus ähnlichen Gesichtspunkten die Reticuloendothelien zunächst mit Ferrum saccharatum oxydatum (33%ige Lösung) blockiert, u. zw. bei Hunden mit Gallenfistel. So vorbehandelte Hunde zeigten eine viel geringere Bilirubinbildung nach Toluylendiaminvergiftung und ebenso unterblieb bei Kaninchen eine Toluylendiaminanämie, wenn er die Tiere vorher reichlich mit Cholesterin fütterte, das sich ebenfalls in den Reticuloendothelien speichert. Auch hier war also die blutkörperchenzerstörende und bilirubinbildende Funktion des reticuloendothelialen Zellapparates durch Blockierung unterdrückt worden. *Marin* sah ebenfalls sowohl bei Hunden wie bei Tauben nach Collargolblockade der *Kupffer*schen Sternzellen die Unterdrückung des AsH_3-Ikterus, während, wie wir bemerkt haben, *Lepehne* lediglich bei Tauben einen positiven Erfolg hatte. Auch bei Ratten hatte er vereinzelte Erfolge. Bei Kaninchen gelang ihm aber der Versuch nicht. Selbst wenn er den Versuchstieren nach der Collargolblockade noch

die Milz exstirpierte, konnte er den AsH_3-Ikterus nicht unterdrücken. Er fand weder in den *Kupffer*schen Zellen noch in den Milzendothelien irgendwelche Anzeichen einer Gallenfarbstoffbildung, ebensowenig freilich waren die Leberzellen in diesem Sinne verändert, so daß *Lepehne* eine im Blute des Kaninchens vor sich gehende Umwandlung des Hämoglobins in Bilirubin annahm. Bei einer Nachprüfung dieser Versuche von *Lepehne* und *Eppinger* konnten nun *F. Rosenthal, Melchior* und *Fischer* zunächst zeigen, daß auch ohne Collargolspeicherung nach der Vergiftung mit AsH_3 nicht immer ein Ikterus auftritt. Also kann die Blockierung der *Kupffer*schen Sternzellen nicht die alleinige Ursache der Ikterusunterdrückung sein. Speicherten sie nun nach *Lepehne* Collargol in den Reticuloendothelien, so zeigte der Kot der Tauben trotz der Blockierung doch einen normalen Biliverdingehalt. Trotz intensiver Collargolspeicherung konnten sie also einen nennenswerten Einfluß auf den Blutikterus der Tauben und auf die Gallenfarbstoffausscheidung im Urin nicht feststellen. Ebensowenig zeigte die nach Collargolspeicherung bei Tauben operativ hergestellte Zerreißung der Gallengänge nach *Ponfick* und der dabei sich bildende Cholaskos (Gallenascites) eine Abnahme des Gallenfarbstoffgehalts. So konnte also das Experiment von *Lepehne* bei Tauben von *Rosenthal, Melchior* und *Fischer* nicht bestätigt werden. Zu gleicher Zeit stellten sie fest, daß bei Vögeln nach Gallengangverschluß ein Ikterus nicht aus einer Rückstauung fertiger Galle aus den Gallenwegen entsteht, sondern daß unmittelbar aus seiner Bildungsstätte Bilirubin in den Kreislauf übertritt, ein Befund, der, wie sie meinen, sehr zu gunsten der *Minkowski*schen Lehre von dem Faktor der Parapedese des Bilirubins beim Ikterus spricht.

F. Rosenthal und seine Mitarbeiter ziehen also aus ihren Versuchen, so weit sie den Vogelorganismus betreffen, den Schluß: Entweder die Speicherung der *Kupffer*schen Sternzellen mit Collargol lähmt nicht ihre hypothetisch angenommene bilirubinbildende Funktion, dann sind diese Versuche nicht beweisend. Oder aber die Collargolblockierung lähmt die *Kupffer*schen Zellen wirklich, dann spielen diese Zellen bei der Bilirubinbildung eine untergeordnete Rolle, da ja die Gallenfarbstoffbildung ungehindert weitergeht. Damit verlieren also die *Lepehne*schen Versuche ihre Beweiskraft.

Zur Nachprüfung der Versuche von *Eppinger* untersuchte *Elek* an Gallenfistelhunden die Ausscheidung von Bilirubin nach Injektion von kolloidalem Eisen. Nach dem Grade der Intensität dieser Speicherung der *Kupffer*schen Zellen fand er ein Absinken der Bilirubinausscheidung in der Galle bis auf 0. Wird die Eisenblockierung wieder ausgesetzt, dann steigt die Bilirubinbildung langsam wieder an. Das wiederholte sich in 3 Fällen, aber bei einem 4. Hunde büßte die Galle trotz intensivster Eisenspeicherung ihren Farbstoff nicht ein. Es müssen also individuelle Verschiedenheiten nach *Elek* eine Rolle spielen. *Elek* prüfte weiter die Leberfunktion der blockierten Versuchstiere, gemessen an der Galaktoseausscheidung und nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung, die nach *N. Landau* und *v. Pap* bei Schädigung des Leberparenchyms eine länger dauernde Blutverwässerung hervorruft. Aus dem negativen Ausfall beider Proben schließt *Elek*, daß die Eisenspeicherung die Funktion der Leberzellen nicht schädigt. Es hätte also, falls die Leberzellen der Ort der Bilirubinentstehung wären, eine normale Bilirubinbildung bei den Versuchstieren erwartet

werden müssen. So sprächen also nach *Elek* seine Experimente für die Bilirubinentstehung in den *Kupffer*schen Zellen.

F. Rosenthal und *Melchior* dagegen gelangten bei der Nachprüfung der Versuche von *Eppinger* zu völlig negativen Resultaten. Bei der Toluylendiaminvergiftung von Hunden nach Eisenblockierung vermißten sie trotz histologisch gesicherter Eisenspeicherung in den Sternzellen irgendeinen gesetzmäßigen Einfluß der Blockierung auf Entwicklung und Intensität des Ikterus, so daß sie glauben, daß *Eppingers* entgegengesetzte Resultate auf einer mangelnden Wirksamkeit des von ihm verwendeten Giftes beruht. Ihre negativen Versuche an Säugetieren, die ja auch *Lepehne* zu verzeichnen hatte, zeigen also, daß ein zwingender Grund für eine überragende ikterogene Tätigkeit der *Kupffer*schen Sternzellen bei toxischem Ikterus nicht erbracht ist. Entweder die Blockierung unterdrückt die Bilirubinbildung überhaupt nicht oder aber die *Kupffer*schen Zellen spielen eine untergeordnete Rolle bei der Gallenfarbstoffbildung, so lauten auch hier die Schlüsse von *F. Rosenthal, Melchior* und *Fischer*.

Der negative Effekt der Eisenblockierung zeigte sich insbesondere beim Toluylendiaminikterus der Katze, der, ähnlich dem Arsenwasserstoffikterus der Taube, das Bild eines reinen hämolytischen Ikterus darstellt. Auch hier konnte durch maximale Eisenblockade der Sternzellen selbst nach Milzexstirpation die Ausbildung des Ikterus nicht beeinflußt werden. Ebensowenig gelang *Bieling* und *Isaac* bei Mäusen eine Beinflussung des Hämolysinikterus durch die Eisenblockade. Nach intravitaler Hämolyse durch wiederholte Seruminjektionen tritt bei normalen Tieren ein starker Ikterus auf. Nach Eisenblockade des reticuloendothelialen Systems und nach Milzexstirpation sahen *Bieling* und *Isaac* keine Beeinflussung dieses Ikterus, obwohl hier die immunisatorische Behandlung mit artfremden Erythrocyten nicht mehr zur Ausbildung specifischer Hämolysine und Hämagglutinine führte, ein Beweis, daß tatsächlich wichtige Funktionen des reticuloendothelialen Apparates mit seiner Blockierung bzw. Entfernung ausgefallen sind. Bei Kaninchen freilich ließ sich eine Beeinflussung der Hämolysinbildung durch Eisenblockierung und Milzexstirpation nicht erzielen (*Rosenthal* und *Melchior*).

Greppi fand nach Toluylendiaminvergiftung von Hunden eine Bilirubinämie, die sich in Übereinstimmung mit den geschilderten negativen Ergebnissen auch durch Eisenblockade und Milzexstirpation nicht änderte. Bei Gallenfistelhunden beobachtete er nach Injektion von isotonischer Hämoglobinlösung vermehrte Bilirubinbildung zwar in der Galle, nicht aber im Blute, wo es erst später und in geringer Menge sich zeigte.

Alle diese Widersprüche versuchte nun *Kodama* zu klären. Zunächst stellte er fest, daß Tauben durch Phenylhydrazinvergiftung nicht ikterisch werden, wohl aber, daß bei ihnen eine hyperchrome Anämie auftritt. Blockierte er die Tauben vorher mit Collargol, so fand er eine sichtliche Hemmung der Aufnahme und Weiterverarbeitung der geschädigten Erythrocyten und des Hämoglobins und ebenso eine Verringerung der Bildung eisenhaltiger Granula in den reticuloendothelialen Zellen. Also ist hier die weitere Zerlegung des Hämoglobins in den *Kupffer*schen Zellen, wie sie bei normalen Tauben nach der Phenylhydrazinvergiftung sich zeigt, durch die Collargolblockierung ausgeblieben, wobei gleich-

zeitig eine besonders starke Ausscheidung von Hämoglobin durch die Nieren stattfindet. Eine Wirkung der Collargolspeicherung auf die *Kupffer*schen Zellen im Sinne einer Funktionslähmung ist also damit erwiesen.

Sehr merkwürdig ist aber nun, daß nach *Kodama* bei der Toluylendiaminvergiftung von Hunden nach der Blockierung durch Collargol die Bilirubinreaktion im Serum sogar früher auftritt als bei den nichtblockierten Tieren. Also war hier die Speicherung von Silber in den *Kupffer*schen Zellen nicht nur nicht im stande, die Bilirubinbildung herabzudrücken, es trat offenbar sogar eine Beschleunigung der Gallenfarbstoffbildung auf. Er fand eine verschieden starke Speicherung des Silbers in den *Kupffer*schen Zellen, die er auf eine verschieden starke Funktion dieser Zellen zurückführt, so daß also keine genügende Blockierung der *Kupffer*schen Sternzellen erreicht werden kann.

Wir haben also an Beweisen für die Rolle der Reticuloendothelien an der Gallenfarbstoffbildung zunächst die Versuche von *Lepehne* und *Marin,* die bei der AsH_3-Vergiftung von Vögeln durch Collargolblockade der *Kupffer*schen Zellen den Ikterus unterdrücken konnten. Diese Versuche fanden durch *F. Rosenthal, Melchior* und *Fischer* keine Bestätigung, sind also nicht beweisend, da ihr Ergebnis kein konstantes ist. Bei Säugetieren fällt der Versuch *Lepehnes,* durch Collargolspeicherung die Bilirubinbildung zu unterdrücken, negativ aus, während *Marin* bei Hunden über positive Ergebnisse berichtet. Die Unterdrückung der Bilirubinbildung durch Eisenblockierung der Reticuloendothelien, wie sie *Eppinger* bei der Toluylendiaminvergiftung von Hunden gelang, ist auch von *Elek* gefunden worden. Aber dann ist es unverständlich, warum ihm in 3 Fällen das Experiment gelang, in einem vierten aber nicht. *F. Rosenthal* glaubt, daß möglicherweise das Versiegen der Gallenfarbstoffausscheidung durch zeitweilige Verstopfung der Gallenwege oder durch funktionelle Störungen der Leberzellen bedingt sein könne, die ja ebenfalls durch das Eisen blockiert worden sind. Dafür spricht, daß das Absinken der Gallenfarbstoffsekretion öfters von einer Bilirubinvermehrung im Blute begleitet ist.

Im Gegensatz zu *Eppinger* und *Elek* konnten aber *F. Rosenthal* und seine Mitarbeiter ebensowenig wie *Greppi* bei Hunden mit Toluylendiaminvergiftung und bei Katzen mit AsH_3-Intoxikation eine Unterdrückung des Ikterus durch Eisenblockierung erreichen. Und *Kodama* vollends sah bei der Toluylendiaminvergiftung von Hunden trotz der Eisenblockade der *Kupffer*schen Zellen eine vermehrte Bilirubinproduktion. Es zeigt sich also ein sehr erheblich verschiedener Ausfall des Blockadeversuchs bei den einzelnen Tierarten und je nach der Art der Vergiftung und selbst bei gleicher Versuchsanordnung beim gleichen Tier eine sehr merkwürdige Differenz. So ist *Aschoff* selbst zu dem Zugeständnis genötigt, daß alle diese Speicherungsversuche zu grobe sind und die Vergiftung zu schnell abläuft, um etwaige Unterschiede in der Gallenfarbstoffbildung wirklich feststellen zu können, umsoweniger als die Speicherungsmethode (s. *Kodama*) sogar als Reiz der Reticuloendothelien dienen kann. So bekennt *Aschoff,* daß auf „diesem Wege die Entscheidung schwerlich herbeigeführt werden kann". *F. Rosenthal* kommt zu der gleichen Ansicht. Also sehen wir, daß weder durch histologische Untersuchungen noch durch künstliche Ausschaltung der einen oder der anderen Zellart die Entscheidung sich treffen läßt,

ob den Leberzellen auch weiterhin das Primat der Gallenfarbstoffbildung zukommt oder ob andere Stätten der Bildung des Bilirubins in Frage kommen.

Man ist also dazu übergegangen, die Leber überhaupt aus dem Organismus auszuschalten und dann zu prüfen, ob noch eine Gallenfarbstoffbildung möglich ist. Da hierbei auch die *Kupffer*schen Zellen mit entfernt sind, kann jetzt die Frage nicht lauten Leberzellen oder *Kupffer*sche Zellen, sondern Leberzellen oder Reticuloendothelien, zu denen ja die *Kupffer*schen Zellen gehören. So würde hier also auch die Fähigkeit der *Kupffer*schen Zellen zur Bilirubinbildung erwiesen sein. Bei Fröschen gelingt die Leberexstirpation ohne Schwierigkeit, aber die Stoffwechselvorgänge spielen sich hier so anders ab, daß wir auf die Schilderung dieser Versuche verzichten können.

Für den Vogelorganismus haben wir die Möglichkeit dieses Leberausschaltungsexperiments bereits kennengelernt. Aber die Ergebnisse waren schwankend und ließen keinen Schluß auf die Vorgänge beim Säugetier zu. Hier mißlang stets die totale Exstirpation der Leber, die Tiere überlebten den Eingriff nicht.

Beim Säugetier wurde nun durch künstliche Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf der Versuch der Ausschaltung auch aus dem Stoffwechsel gemacht. Es handelt sich um die bekannte Operation der *Eck*schen Fistel, über deren technische Ausführung und experimentelle Bedeutung *Fischler* alles Notwendige mitteilt.

Whipple und *Hooper* haben diese Operation zuerst zur Entscheidung der Frage nach dem Orte der Bilirubinbildung angewandt. Nach Anlegung einer *Eck*schen Fistel und Unterbindung der Arteria hepatica spritzten sie lackfarbenes Blut intravenös bei Hunden ein und fanden dann — allerdings mit unzulänglicher Methode — im Urin und Blut Gallenfarbstoff, obwohl die Leber also funktionell ausgeschaltet war. Selbst wenn sie die ganze untere Körperhälfte ausschalteten, so daß nur noch ein extraabdomineller Blutkreislauf bestand, fanden sie nach Hämoglobininjektion noch Bilirubinbildung. Aber schon *Sormani* konnte diese Beobachtung nicht bestätigen. Nach Anlegung einer Anastomose zwischen Pfortader und unterer Hohlvene und Unterbindung der Leberarterie fand er selbst bei AsH_3-Vergiftung des Hundes im Blut und Harn kein Bilirubin im Gegensatz zu den nichtvergifteten Kontrolltieren. Ebensowenig konnte *Retzlaff* nach Phenylhydrazinvergiftung bei Hunden mit *Eck*scher Fistel und Unterbindung der Leberarterien trotz starken Blutzerfalls Bilirubin im Blut nachweisen, während nichtvergiftete Hunde mit gleicher Operation schon in den ersten Stunden einen Anstieg des Blutbilirubins zeigten. *Fischler* bemerkt, daß er bei Hunden mit *Eck*scher Fistel und Unterbindung der Leberarterie auch ohne Hämoglobininjektion Ikterus habe auftreten sehen. Es ist nach ihm möglich, daß Blut durch die Atembewegungen in die Leber getrieben wird und dann durch den negativen Druck in die Vena cava wieder herausgesaugt werden kann und somit aus der Leber Bilirubin in den Kreislauf gelangt. Überzeugender sei der Versuch mit totaler Ausschaltung des Abdomens, doch sei der Nachweis des Bilirubins ein methodisch sehr unsicherer und es komme auch Bakterienwirkung in Frage. *Rich* behauptet, daß bei der Methode von *Whipple* und *Hooper* eine völlige Ausschaltung der Leber nicht erreicht werde. *Rich* schaltete die gesamten

Unterleibsorgane operativ aus und fand dann bei den Tieren, die den Versuch 2—3 Stunden überlebten, keine Bilirubinbildung nach Injektion von Hämoglobin, ebenso fanden *M. Nov* und *Prausk* unter 9 Fällen nur 2mal Spuren von Bilirubinbildung bei der gleichen Versuchsanordnung, wobei sie aber außerdem die Vena cava oberhalb des Zwerchfells mit unterbanden. Da aber *Aschoff* den wesentlichen Teil der reticuloendothelialen Bilirubinbildung im Abdomen annimmt, so fehlt es in diesen Versuchen von *Koch* u. a. an der übrigen Menge der Endothelien, so daß also schon deswegen keine Bilirubinbildung möglich ist. Das spricht ohneweiters aber auch gegen die Beweiskraft der Versuche von *Whipple* und *Hooper*.

Gegen alle diese Versuche läßt sich mit *Bock* und *F. Rosenthal* auch außerdem sagen, daß die Tiere hier unter schwerster Schädigung des Allgemeinbefindens stehen, so daß die Gallenfarbstoffbildung, wo sie auch stattfindet, mit allen anderen lebenswichtigen Funktionen auf das schwerste beeinträchtigt sein muß.

Makino hat auf Veranlassung von *Aschoff* die Leberausschaltung hergestellt durch Unterbindung aller Gefäße nach *Eckscher* Fistel sowohl wie auch durch Exstirpation der ganzen Leber nach umgekehrter *Eckscher* Fistel nach *Mann* und *Magath*. Seine Versuchstiere ohne Leber nach *Mann* und *Magath* überleben den Eingriff höchstens 5½ Stunden. Schon nach 3½ Stunden zeigte sich im Blut und Urin indirektes Bilirubin nicht nur nach Hämoglobininjektion, sondern auch ohne sie. Damit hält er die extrahepatische Bildung von Bilirubin für erwiesen, die jedoch nicht allein im Blute vor sich geht ohne Mitwirkung anderer Zellen. Gegenüber den Versuchen von *Retzlaff* betont er auf Grund seiner eigenen experimentellen Erfahrungen, daß es sich bei der durch Tolylendiamin- oder Phenylhydrazinvergiftung bei *Eck*-Fistel-Hunden oder normalen Hunden erzeugten Bilirubinämie nicht um die Folge von Leberschädigungen handeln kann. Ebenso bestreitet er die Möglichkeit der Entstehung der Bilirubinämie durch Resorption aus dem Darm, die *Retzlaff* nach *Aschoff-Makino* keineswegs mit Sicherheit erwiesen hat. Jedenfalls hat *Makino* einen Teil der von *Retzlaff* erbrachten experimentellen Beweise nicht bestätigen können. Aus diesen Befunden *Makinos* zieht *Aschoff* den Schluß, daß beim Hunde also unabhängig von der Leber und ohne Mitbeteiligung des im Darm befindlichen Gallenfarbstoffs im Blute Gallenfarbstoff gebildet werden kann, u. zw. so viel, daß sich daraus die tägliche Ausscheidung mit der Galle wohl erklären läßt. *Makino* konnte ferner zeigen, daß bei der Vergiftung mit Tolylendiamin oder Phenylhydrazin oder nach Hämoglobininjektion der Gallenfarbstoff im Blut fast zu gleicher Zeit auftritt, ganz gleich, ob die Leber durch die Pfortader normal durchblutet wird oder ob man sie nach *Whipple* und *Hoopers* Operation aus dem Kreislauf ausschaltet oder durch umgekehrte *Eckschc* Fistel sogar überlastet. Wir haben aber schon festgestellt, daß der Nachweis von Bilirubin im Blut nach Tolylendiamininjektion auf einem Irrtum beruht (*Wiesel*), während allerdings die Ergebnisse *Makinos* bei Phenylhydrazinvergiftung oder nach Hämoglobineinspritzung davon nicht berührt werden. *Makino* hält diese Experimente für beweisend dafür, daß das Bilirubin nicht in der Leber, sondern schon im Kreislauf und anderswo außerhalb der Leber aus dem Hämoglobin gebildet wird.

Mit *F. Rosenthal* läßt sich zu allen diesen Versuchen von *Makino* in erster Linie sagen, daß die von ihm durchgeführte Leberexstirpation die schwer geschädigten Hunde schon nach so kurzer Zeit verenden ließ, daß die von ihm beobachtete geringfügige Bilirubinämie Schlüsse auf extrahepatische Gallenfarbstoffbildung nicht zuläßt, zumal große Teile des Reticuloendothels dabei ausfallen. Gegen die Beweiskraft der anderen Versuche ist alles, was darüber gesagt werden kann, schon besprochen worden.

In ein neues Stadium ist die ganze Frage erst durch die Versuche von *Mann* und seinen Mitarbeitern getreten, die, wie wir sahen, schon *Makino* nachgeprüft hat, allerdings nicht mit ausreichendem Erfolge.

Frank C. Mann und *Thomas Byrd Magath* ist es gelungen, durch eine höchst ingeniöse operative Technik beim Hunde eine totale Exstirpation der Leber zu erreichen und die Tiere mit Unterstützung von Glucoseinjektionen bis zu 20 Stunden am Leben zu erhalten. Damit war also die Möglichkeit gegeben, die Versuche von *Minkowski-Naunyn* am leberlosen Vogel auf das Säugetier zu übertragen, die Frage der Bildungsstätte des Gallenfarbstoffs beim Säugetier war für eine klärende Beantwortung reif geworden (*F. Rosenthal*). Das Wesen der Operationsmethode besteht darin, daß die Leberausschaltung erst nach operativer Herstellung eines ausreichenden Kollateralkreislaufes im Abflußgebiet des venösen Darmblutes vorgenommen wird, um die sonst nach Unterbindung der Vena portae auftretende schwere hämorrhagische Infarzierung des gesamten Darmes zu verhüten, in den sich die Tiere sonst in wenigen Stunden verbluten. Die Glucoseinjektionen verhüten viele Stunden hindurch die sonst bei der Leberexstirpation zum Tode führende Hypoglykämie (die glykoprive Intoxikation nach *Fischler*).

Die Operation von *Mann* und *Magath* schildert *F. Rosenthal* eingehend in seinen Veröffentlichungen, auf die ich hier verweise. Bei diesen so operierten Hunden zeigt sich schon mehrere Stunden nach der Leberexstirpation eine Gelbfärbung im Blut und bei längerer Lebensdauer auch im Urin und im Fettgewebe, und dieser gelbe Farbstoff zeigt alle Reaktionen des Bilirubins. Auch nach Ausschaltung sämtlicher Bauchorgane, Leber, Milz und gesamter Darmtrakt, ließ sich diese Farbstoffbildung nachweisen, wobei sich bemerkenswerterweise nach *F. Rosenthal, Melchior* und *Licht* hinsichtlich der Intensität der Bilirubinbildung gegenüber den Hunden mit alleiniger Leberausschaltung keine Differenz ergibt. Diese Bilirubinämie der leberlosen Hunde ließ sich durch intravenöse Hämoglobininjektion nicht unbeträchtlich steigern.

Auf Grund dieser Versuche ist von *Mann* und *Magath* der Schluß gezogen worden, daß also gewisse Mengen von Gallenfarbstoff beim Säugetier außerhalb der Leber, ja auch ohne Beteiligung der Milz und der übrigen Bauchorgane gebildet werden können, und daß für eine ihrem Umfange nach noch nicht abzuschätzende Quote des Bilirubins die Leber nur die Rolle eines Sekretionsorgans spielt. Daß Gallenfarbstoff bei Herausnahme der Leber in die Blutbahn gepreßt oder eine Resorption von Galle aus dem Darm vor sich gegangen sein kann, widerlegen *Mann* und *Magath* eingehend.

McNee hat gegen diese Versuche eingewendet, daß die Bilirubinämie der leberlosen Hunde durch eine tiefgreifende Änderung der Kreislaufverhältnisse

infolge der vorangegangenen Drosselung des Pfortaderkreislaufs und der Umschaltung des venösen Blutabflusses aus den Eingeweiden und hinteren Extremitäten hervorgerufen sein kann. Es könnten dadurch extrahepatische Zellsysteme, die sonst für die Bilirubinbildung keine Rolle spielen, nach Entfernung der Leber plötzlich zur Bilirubinbildung angeregt werden. *Mann* und sein Mitarbeiter haben nun in einer einzigen Operation Leber und alle Eingeweide bis auf geringe Reste von Pankreas und Nebennieren entfernt ohne alle vorbereitenden Operationen. Der so operierte Hund lebte $13^1/_2$ Stunden und zeigte dabei ein Ansteigen des Bilirubinspiegels im Blute bis zu 0·6 Bilirubineinheiten. Also sind die vorbereitenden Operationen vor der Leberausschaltung ohne Einfluß auf die Bildung der extrahepatischen Gallenfarbstoffbildung. Diese geht aber auch ohne wesentliche Beteiligung der Bauchorgane vor sich.

Wo aber vollzieht sich diese extrahepatische Gallenfarbstoffbildung? Geht sie in der Milz oder im Blute oder sonstwo vor sich? *Leschkes* Untersuchungen über das Auftreten von Gallenfarbstoffbildung in Lumbalflüssigkeit, die er nach endolumbaler Einspritzung von roten Blutkörperchen entnommen und mit gewaschenen roten Blutkörperchen im Brutschrank hatte stehen lassen, sprechen dafür, daß der Abbau des Blutfarbstoffs zu Gallenfarbstoff durch die vitale Tätigkeit der Endothelien der serösen Räume erfolge und daß dieser Vorgang intrahumoral durch Abgabe der von diesen Endothelien gebildeten Fermente an das Blut vor sich geht. Diesen Gedanken hat ja auch schon *Aschoff* erörtert. *Bock* nahm eine humorale Bildung des anhepatischen Bilirubins als möglich an, bei der aber im Blute Fermente von Zellen, die Bilirubin bilden können, mitwirken oder aber Vorstufen von Farbstoffen, die in den bilirubinbildenden Zellen vorgebildet sind, werden erst im Blute wieder zu Bilirubin verarbeitet. Nach *Ch. M. Jones* und *B. B. Jones* findet sich im gestauten Arm eines Hämoglobinurikers nach Eintauchen in kaltes Wasser und dadurch erfolgter Auflösung von roten Blutkörperchen im Blute dieses Armes mehr Bilirubin als im Blute des ganzen Kreislaufs. Es wird das von ihnen auf Bilirubinbildung in den Capillaren bezogen.

Auf Grund einer großen Reihe von weiteren Versuchen sind *Mann* und seine Mitarbeiter *Magath, Bollmann, Boldes* und *Sheard* zu der Ansicht gekommen, daß die extrahepatische Bilirubinbildung zum geringen Teil in der Milz, zum größten Teile aber im Blute und im Knochenmark vor sich geht. Nach Unterbindung der Gallengänge und Exstirpation der Gallenblase zeigt sich nach 30 Minuten eine Steigerung des Gallenfarbstoffgehalts des Blutes, die nach Entfernung der Milz nur eine geringe Abschwächung erfährt. Die Entfernung der Leber, die etwa 1 Stunde nach Verschluß der Gallenwege vorgenommen wurde, war ohne jeden Einfluß auf die Bilirubinämie. Selbst nach Entfernung aller Baucheingeweide einschließlich Milz und Leber fand sich keine Veränderung des Bilirubins im Serum. Weitere Experimente der amerikanischen Autoren wiesen nach, daß bei gleichzeitiger Gallenblasenexstirpation und Gallengangunterbindung der Gallenfarbstoff im Blute ungefähr zu derselben Zeit wie bei der Leberexstirpation auftritt. Die Bilirubinämie steigt entsprechend dem Drucke im Choledochus. Hat dieser Druck eine Höhe von 200—250 cm^3 Wasser erreicht, dann beginnt eine Stockung der Gallensekretion und damit die Bilirubinämie. Die Leberzellen sind

also impermeabel für Bilirubin geworden, das Stocken der Gallensekretion spricht dafür, daß keine Absorption von Bilirubin aus dem Blute in die Leber mehr stattfindet. Die Leber ist also im wesentlichen ein bilirubinausscheidendes, nicht ein bilirubinbildendes Organ. *Mann* und *Magath* haben weiter festgestellt, daß nach Injektion von lackfarbenem Blute bei entleberten Hunden die Bilirubinämie sehr stark in die Höhe geht, ein besonders eindrucksvoller Beweis dafür, daß ohne Leberzellen eine Bilirubinbildung aus dem eingespritzten Hämoglobin erfolgt ist. Auch wenn sie außer Leber und Milz alle Baucheingeweide entfernten, konnten sie diese gesteigerte Bilirubinbildung aus dem injizierten Hämoglobin beobachten. *Mann* untersuchte ferner die Bilirubinbildung bei leberlosen Tieren und prüfte die zu- und abführenden Gefäße verschiedener Organe auf ihren Bilirubingehalt. Er fand eine geringe Bilirubinbildung in der Milz. Das abfließende Blut der Knochen wies höhere Werte auf als das zufließende. Wenn er aber vorher die Knochen entfernte, dann war im zu- und abführenden Blute der Extremitäten kein Unterschied im Bilirubingehalt mehr nachzuweisen. Auch nach direkter Injektion von Hämoglobin in die Arterien von Milz und Knochenmark stieg der Bilirubingehalt des Serums der abfließenden Vene.

Nach *Mann* und *Magath* ist auch die Milz, wie ja besonders *Eppinger* annimmt, wenn auch in geringem Grade, an der Bildung des Gallenfarbstoffs beteiligt. Sie ist ja ein Teil des reticuloendothelialen Systems, das nach *Aschoff* als Bildungsstätte des Bilirubins in erster Linie in Frage kommt, wenigstens für den Vogelorganismus. Daß die Milz mit dem Abbau der roten Blutkörperchen in Verbindung steht, wird seit langer Zeit angenommen. *Banti* hat aber bekanntlich bei der nach ihm benannten Krankheit durch operative Entfernung der Milz den Ikterus verschwinden sehen. Alsdann prüfte er experimentell die Frage, ob durch Entfernung der Milz bei der Toluylendiaminvergiftung das Auftreten des Ikterus beeinflußt werden kann. Es zeigte sich, wie *Eppinger* ausführt, daß Tiere ohne Milz viel größere Giftdosen gebrauchen, um Ikterus zu bekommen. Auch *Joannovicz* leitet aus seinen Experimenten den Schluß ab, daß bei der Toluylendiaminvergiftung durch Entfernung der Milz das Auftreten des Ikterus erschwert und nur durch größere Giftdosen erreicht werden kann, u. zw. deshalb, weil die durch das Gift geschädigten Erythrocyten, die sonst in der Milz zu grunde gehen, in der Circulation bleiben und so dem Untergange und der dabei auftretenden Gallenfarbstoffbildung entzogen werden. Für die Bedeutung der Milz als Organ der Gallenfarbstoffbildung tritt besonders *Eppinger* ein. Da beim hämolytischen Ikterus der Ikterus nach Entfernung der Milz unmittelbar verschwindet, so hält er die Rolle der Milz für die Bilirubinentstehung neben der Leber für erwiesen. Er hat deshalb auch eine Reihe von Gelbsuchtformen als hepatolienalen Ikterus bezeichnet. *Bock* bespricht in seinem sehr lehrreichen Referat die histologischen Bilder, welche eine Bildung von Gallenfarbstoff aus den in der Milz zu grunde gehenden roten Blutzellen beweisen sollen. Aber er kommt zu dem Resultat, daß die Histologie keine entscheidenden Beweise zu liefern im stande ist. Es gilt wohl hier alles das, was wir bei der Leber bereits besprochen haben. Es ist nach *Bock* möglich, daß die Milz eine teilweise oder eine vollständige Hämolyse ausübt. Der ersteren entspräche etwa eine Herabsetzung der Resistenz der roten Blutkörperchen, der zweiten ein Zurückbehalten und gänzliches Auflösen der Erythro-

cyten und Abgabe der gelösten Bestandteile in das Blut. Nach *Strisover* und *Goldschmidt* sollen die roten Blutkörperchen in der Milzvene eine geringere Resistenz zeigen als im peripheren Blute. Nach *Port* und *Pel* soll auch durch Splenektomie eine allgemeine Erhöhung der Resistenz der Erythrocyten bewirkt werden. Auch ist nach *Frey* die Zahl der Erythrocyten in der Milzvene verringert und nach *Freytag* kommt es nach Splenektomie zu einer Zunahme der roten Blutkörperchen. Also liegt der Schluß nahe, daß in der Tat in der Milz eine Hämolyse stattfindet. Diese Hämolyse scheint nach *Bock* nicht immer in derselben Weise sich abzuspielen. Daß aber die Hämolyse mit der Gallenfarbstoffbildung in Verbindung steht, ist ohneweiters gegeben. Aber eine Gesetzmäßigkeit besteht zwischen beiden nicht. Zwar geht mit gesteigerter Bilirubinbildung immer ein erhöhter Blutzerfall einher, aber nicht jede gesteigerte Hämolyse führt zu Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung. Das wechselt je nach Art und Stärke des zur Hämolyse führenden Giftes und je nach der Tierart, die zum Versuch verwendet wird. Ich werde auf diese Frage noch später zurückkommen.

Nach *Fr. Müller* können die Milzzellen das Hämoglobin in vitro in eine farblose Form umwandeln, deren Natur nicht festgestellt werden kann. *Hijmans van den Bergh* und *Snapper* fanden im Milzvenenblut mehr Bilirubin als im Blut der Arterien, u. zw. bei perniziöser Anämie, beim hämolytischen Ikterus und bei der experimentellen Phenylhydrazinvergiftung. Das hat auch *Naegeli* ausnahmslos gefunden. *Ernst* und *Szapanyos* durchspülten die lebende Hundemilz mit defibriniertem Blut, dem gelöstes Hämoglobin zugesetzt war. Während das Blut vor der Durchspülung kein Bilirubin enthält, läßt sich schon nach 1 Stunde Durchspülung Bilirubin nachweisen, nach 4 Stunden ist es reichlich mit der Diazoprobe und der Probe von *Hammersten* und *Gmelin* nachzuweisen und entspricht etwa dem 7. Teil der Menge des von der Leber eines gleich großen Hundes in derselben Zeit ausgeschiedenen Gallenfarbstoffs. *Whipple* und *Hooper* fanden bei ihren schon erwähnten Leberausschaltungsexperimenten nach Injektion von lackfarbenem Blute bekanntlich eine Bilirubinämie, die man nach *Bock* auf Bildung in der Milz zurückführen könnte. Der Ikterus nach Phosphor, Pyridin blieb ebenso wie nach Toluylendiamin nach vorheriger Splenektomie aus. Derselbe Effekt tritt nach *Joannovics* ein, wenn man die Milzvene mit der Nierenvene verbindet, das Milzblut also nicht mehr durch die Leber fließt. Aber die Beurteilung der Rolle der Milz für die Gallenfarbstoffbildung ist noch sehr wenig klar. Es steht z. B. fest, daß der nach Splenektomie zuerst geschwundene Ikterus bei perniziöser Anämie oder beim hämolytischen Ikterus sehr schnell wiederkehren kann. *Roth* hat sogar nach Splenektomie typische hämolytische Anfälle wieder auftreten sehen, so daß nach *Naegeli* auch auf Grund seiner Blutkörperchenuntersuchungen der hämolytische Ikterus entgegen *Eppinger* keine Milzerkrankung ist. Diese spielt nur eine sekundäre Rolle. *Bock* schließt aus allen experimentellen Divergenzen, daß der Organismus den Ausfall der Milz schnell ausgleicht, weil andere Zellen die ausfallende Milzfunktion ersetzen. Aber das Zellsystem, das diesen Ausfall ersetzt, ist bei den einzelnen Tierarten sehr verschieden ausgebildet. Bei Kaninchen, die mit der Spirochäte der *Weil*schen Krankheit infiziert sind, zeigt sich gar kein Einfluß der Milzexstirpation. Es verhält sich also das Kaninchen anders als der Vogel, wie schon *Lepehne* in seinen geschilderten Versuchen fand.

Auch wie die Gallenfarbstoffbildung in der Milz vor sich geht, ist noch ganz unklar. Ist es nur die Hämolyse, die dort eintritt und das Material liefert, oder bildet sich in der Milz selbst der Gallenfarbstoff oder werden Fermente produziert, die das Bilirubin, wo immer es gebildet wird, produzieren helfen? Gegen die letztere Annahme spricht nach *Bock* nicht durchaus der höhere Bilirubingehalt des Milzvenenblutes. Denn man müßte dann voraussetzen, daß in der Milz als seiner Bildungsstätte dieses bilirubinbildende Ferment in besonders großer Menge vorhanden ist, das bei der großen Blutmenge, die langsam das Organ durchfließt, also besonders reichlich zur Bildung von Bilirubin Veranlassung geben könnte, eine Erklärung, die den hohen Bilirubingehalt des Milzvenenblutes plausibel macht. Daß aber die Milz an der Gallenfarbstoffbildung unter allen Umständen beteiligt ist, daran besteht auch nach *Bock* kein Zweifel. Aber sicher ist nur die Anteilnahme, nicht eine vorherrschende Bedeutung. *Ohno* fand bei der Toluylendiaminvergiftung nach Unterbindung der Milzvene eine Herabsetzung bzw. vollkommene Unterdrückung der Gelbsucht. Im Gegensatz zu allen anderen Erklärungen führt er sie aber lediglich auf die Verringerung der zur Leber fließenden gifthaltigen Blutmenge zurück. Die Experimente von *Mann* und *Magath* lassen, wie wir gesehen haben, ebenfalls den Schluß zu, daß eine, wenn auch geringe Bilirubinbildung in der Milz vor sich geht. Aber die Hauptproduktionsstätte ist nach ihren Untersuchungen das Knochenmark, jedenfalls nicht die Leber.

Daß in der Tat durch die Leberexstirpation die Bildung von Bilirubin nicht verhindert werden kann, ist nach den Untersuchungen von *Mann* und *Magath* als sicher anzunehmen. Schon *Makino* hat das bestätigt, wenn auch gegen seine Versuche von *F. Rosenthal* mit Recht eingewendet worden ist, daß die Tiere eine zu kurze Zeit den Eingriff überlebten, als daß aus dem Verhalten sterbender Tiere so wichtige Schlüsse hätten gezogen werden können.

Aber auch *Enderlen, Thannhauser* und *Jenke* sowie *F. Rosenthal, Melchior* und *Licht* konnten die von den amerikanischen Autoren festgestellten Tatsachen vollkommen bestätigen. Es war also damit erwiesen, daß außerhalb der Leber Gallenfarbstoff entsteht. Aber *F. Rosenthal, Melchior* und *Licht* betonten doch zugleich, daß die Kardinalfrage des Gallenfarbstoffproblems damit nicht gelöst ist, nämlich die Frage des Primats der hepatischen oder anhepatischen Gallenfarbstoffbildung.

F. Rosenthal und seine Mitarbeiter machen zunächst darauf aufmerksam, daß in den Versuchen von *Mann* und *Magath* die Bilirubinämie der entleberten Hunde nicht unerheblichen individuellen Schwankungen unterworfen ist und daß sie sich häufig in so engen Grenzen hält, daß es sehr zweifelhaft ist, ob eine solche extrahepatische Gallenfarbstoffbildung im Rahmen der gesamten Gallenfarbstoffbildung überhaupt eine ausschlaggebende Rolle spielt. So erreichte in dem Versuche, den das Tier $25^1/_2$ Stunden überlebte, der Bilirubingehalt des Blutes nur 0·9 Bilirubineinheiten, meistens blieb er zwischen 0·1 bis 0·15 Einheiten bei den Tieren, die den Eingriff 7—11 Stunden überlebten. In 2 Versuchen, allerdings bei Tieren, die noch 12—$14^1/_2$ Stunden lebten, stieg der Bilirubingehalt auf 1·2 Einheiten (nach *van den Bergh* bestimmt), während bei einem anderen Tier, das nach einzeitiger Leberexstirpation noch $13^1/_2$ Stunden lebte, die Bilirubinämie nur 0·6 Einheiten betrug. Es zeigen sich also Schwankungen, die die Frage nahe-

legen, ob überhaupt die extrahepatische Bilirubinbildung einen quantitativ gleichmäßig ablaufenden, physiologisch wichtigen Vorgang im Organismus darstellt. In ihren eigenen Versuchen fanden *Rosenthal, Melchior* und *Licht* keine engeren Beziehungen zwischen der Lebensdauer der hepatektomierten Hunde und der Intensität der auftretenden Bilirubinämie. Selbst bei den am längsten überlebenden Tieren ist die Bilirubinämie oft so unerheblich, daß aus ihr keine Schlüsse gezogen werden können, weder zu gunsten einer im wesentlichen extrahepatischen Gallenfarbstoffbildung noch gegen eine überragende Bedeutung der Leber bei der Gallenfarbstoffbildung. Es beweisen also die Versuche von *Mann* und *Magath* sicher die Möglichkeit einer anhepatischen Gallenfarbstoffbildung, aber über die Rolle der Leber geben sie keine Auskunft und bringen sie keine Entscheidung.

Um die Rolle der Leber sicherzustellen, unternahmen nun *F. Rosenthal, Melchior* und *Licht* den gleichen Versuch am leberlosen Hunde, den *Minkowski* und *Naunyn* seinerzeit an Vögeln angestellt hatten. Sie vergifteten die entleberten Hunde mit Toluylendiamin und Phenylhydrazin. Sie sagten sich, daß entweder die Exstirpation der Leber den durch diese Gifte ausgelösten Ikterus oder doch seine Weiterentwicklung verhindern mußte, dann ist auch für den Hund das Primat der Leber bei der Gallenfarbstoffbildung gesichert und damit zugleich der einheitliche Mechanismus der Bilirubinproduktion bei Vögeln und Säugetieren. Oder die Leberexstirpation beeinflußt die Ikterusbildung bei diesen Blutgiftanämien nicht, dann fällt im Gegensatz zum Vogel beim Säugetier die Entscheidung im Sinne der extrahepatischen Genese des Gallenfarbstoffs und damit einer wesentlich excretorischen Tätigkeit der Leber. Denn das hat schon *McNee* betont, daß beim Säugetier durch die Größe der Milz und den Umfang des Knochenmarks der durch Entfernung der Leber hervorgerufene Defekt an blutzerstörendem und bilirubinbildendem Gewebe viel leichter müßte ausgeglichen werden als bei den Vögeln.

Nach *Eppinger* entsteht der hepatolienale Ikterus nach Toluylendiaminvergiftung vornehmlich durch einen toxisch ausgelösten Reizzustand des gesamten reticuloendothelialen Systems. Behandelten nun *F. Rosenthal* und seine Mitarbeiter normale Hunde subcutan mit 0·04 *g* eines von ihnen erprobten Toluylendiaminpräparates, so beginnt nach einer Latenzzeit von ca. 8—10 Stunden ein rasch ansteigender Ikterus, der nach 10—12 Stunden bereits 9·5—12·5 Bilirubineinheiten beträgt. Exstirpiert man nun bei den mit Toluylendiamin vergifteten Tieren am Ende dieser Latenzzeit kurz vor oder gerade im Beginne der Bilirubinämie die Leber, so bleibt der beim Normaltiere steile Anstieg der Bilirubinkurve im Blute aus und die noch nachweisbare Bilirubinanämie ergibt kaum andere Gallenfarbstoffwerte als wie bei den nichtvergifteten Normaltieren nach Entleberung. Somit verhindert die Exstirpation der Leber die Entwicklung des Toluylendiaminikterus, d. h. mit der Entfernung der Leber wird auch beim Säugetier genau so wie in den Versuchen von *Minkowski* und *Naunyn* am Vogel die Hauptquelle für die zum Ikterus führende Gallenfarbstoffproduktion zerstört.

Noch eindrucksvoller ist diese Folgerung aus ihren Versuchen, wenn sie die Leber erst bei deutlich ausgeprägtem Blutikterus noch im Stadium der steil

aufsteigenden Bilirubinkurve exstirpierten. Sofort sinkt der Bilirubingehalt des Blutes nach der Leberexstirpation bei den vergifteten Tieren steil ab, während er bei den Kontrolltieren rasch und steil weiter ansteigt. Die extrahepatische Bilirubinproduktion bei der Toluylendiaminvergiftung tritt also an Intensität erheblich zurück hinter der hepatischen Gallenfarbstoffbildung.

Zur Ergänzung dieser Versuche unternahmen *F. Rosenthal, Melchior* und *Licht* gleiche Experimente mit Hunden nach Phenylhydrazinvergiftung. Das Toluylendiamin schädigt nicht nur das Blut, sondern auch das Leberparenchym. Dagegen wirkt die Phenylhydrazinvergiftung nicht wesentlich auf die Leberzellen, sie führt nur zu schwerster Anämie mit Hämoglobinämie und Hämoglobinausscheidung im Harn. Eine Wirkung auf die Leberfunktion (Versiegen der Gallensekretion und Schädigung der Gallensäureproduktion) bleibt aus. Die Phenylhydrazinanämie ähnelt mehr der der perniziösen Anämie. Wie bei dieser ist von *Hijmans van den Bergh* im Milzvenenblut der Phenylhydrazinanämie ein stärkerer Bilirubingehalt als im arteriellen Blut gefunden worden, es findet also eine anhepatische Bilirubinbildung in der Milz statt. Freilich ist die Milz nicht das einzige bilirubinbildende Organ, da auch im Blute nach Exstirpation der Milz bei der Phenylhydrazinvergiftung nicht wesentlich andere Bilirubinwerte als beim nichtoperierten Tier sich finden.

Der Phenylhydrazinikterus pflegt nur selten höhere Grade zu erreichen, weil die excretorische Tätigkeit der Leberzellen wenig geschädigt wird und das Bilirubin, das durch Blutzerfall entsteht, in der Hauptsache mit der pleiochromen Galle in den Darm entleert wird. *F. Rosenthal* und Mitarbeiter glaubten daher, zum besseren Vergleich der Bilirubinbildung die Abflußwege des durch den toxischen Blutzerfall vermehrt gebildeten Gallenfarbstoffs auch bei den Kontrolltieren möglichst sperren zu sollen. So kombinierten sie bei dem nicht entleberten Vergleichstier im optimalen Stadium der Vergiftung die Ligatur des Choledochus bzw. der Hepatici mit einer Exstirpation der Gallenwege. In einzelnen Fällen von Leberexstirpation kommt es zuweilen zu schwerer Harnverhaltung. Um auch hier möglichst weitgehende Vergleiche zu schaffen, wurde bei einzelnen der Kontrolltiere außer der Unterbindung der Hepatici und der Gallenblasenexstirpation noch eine beiderseitige Nephrektomie angeschlossen. Mit diesem Eingriff, der allerdings in seiner Wirkung auf die Gallenabsonderung immer noch hinter der totalen Leberexstirpation zurückbleibt, gelang es auch durch Phenylhydrazinvergiftung einen erheblichen steil ansteigenden Ikterus zu erzielen. Es zeigte sich nun, daß durch totale Leberexstirpation die Bildung eines Ikterus praktisch vollkommen verhindert werden konnte. Es konnten während einer 11stündigen Lebensdauer bei einem mit Phenylhydrazin vergifteten und dann hepatektomierten Hunde höchstens 0·15 Bilirubineinheiten im Blute nachgewiesen werden, während bei dem Kontrolltiere der Bilirubingehalt steil ansteigt und zur Zeit des Sterbens des leberlosen Hundes fast das 50fache beträgt. Somit ist der Beweis erbracht, daß auch der fast ganz durch Blutzerfall entstehende Gallenfarbstoff bei der Vergiftung mit Phenylhydrazin im wesentlichen in der Leber des Säugetiers entsteht, so daß nicht extrahepatische Systeme im Mittelpunkt der Bilirubinproduktion stehen. Zu gleichen Schlüssen beim Phenylhydrazinhunde nach *Eck*scher Fistel und Unterbindung der Arteria hepatica ist schon, wie erwähnt, *Retzlaff* gekommen.

Nur ist diese Methode nicht zuverlässig, es kann sowohl hier wie bei der Methode von *Whipple* und *Hooper* die Leber nicht immer vollständig ausgeschaltet werden. So erklären sich nach *Rosenthal, Melchior* und *Licht* die schon geschilderten abweichenden Resultate von *Makino,* der schon nach 3 Stunden Bilirubin im Harn und Serum nachweisen konnte.

Mit diesen Versuchen hielten *F. Rosenthal* und seine Mitarbeiter den Beweis für erbracht, daß auch beim Säugetier die Leber die Hauptbildungsstätte des Gallenfarbstoffs darstellt, ebenso wie das schon *Minkowski* und *Naunyn* für die Gallenfarbstoffbildung bei Vögeln festgestellt haben. *Aschoff* und *McNee* haben behauptet, daß der Ikterus bei AsH_3-Vergiftung entleberter Gänse deswegen ausbleibt, weil mit Entfernung der Leber zugleich die *Kupffer*schen Zellen entfernt sind, die beim Vogel den größten Teil des Reticuloendothels ausmachen, während Milz und Knochenmark nur wenig ausgebildet sind. Beim Säugetier aber soll nach *Aschoff* der extrahepatische Anteil des Reticuloendothels groß genug sein, um auch nach Entfernung der Leber (d. h. der *Kupffer*schen Sternzellen) den Ausfall wettzumachen. Ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse bei der Vergiftung entleberter Vögel und Hunde erweist, daß die hepatische Entstehung des Gallenfarbstoffs bei beiden im Vordergrunde steht, hinter der die extrahepatischen cellulären Leistungen zurückstehen. Es engt sich die Fragestellung also dahin ein, ob die Leberparenchymzellen oder die *Kupffer*schen Sternzellen diese Bilirubinbildung ausüben, eine Frage, die experimentell nicht oder doch nur sehr schwer beantwortet werden kann.

Zu diesen Schlüssen bemerkt zunächst *Aschoff,* daß also die Möglichkeit der extrahepatischen Gallenfarbstoffbildung nunmehr unbestritten ist. Gegen die Beweiskraft der Versuche von *Rosenthal* und Mitarbeiter führt *Aschoff* Versuche von *Kalló* an, nach denen die Glucoseinjektionen die Giftwirkung des Toluylendiamins aufheben, so daß also das Ausbleiben des Ikterus die Folge einer entgiftenden Wirkung des Zuckers sei, eine Annahme, die von *Rosenthal, Licht* und *Melchior* auf Grund umfangreicher Kontrolluntersuchungen als unberechtigt zurückgewiesen wird. Auch *Yuasa* bestreitet die Richtigkeit der Versuche von *Kalló. Eppinger* hat dann eingewendet, daß der Ikterus der Toluylendiaminvergiftung deswegen ausbleibt, weil das Toluylendiamin nicht selbst den Ikterus bildet, sondern nach *Joannovics* und *Pick* erst eine ikterogene Substanz in der Leber schafft, die natürlich nach der Leberexstirpation ausfällt. Auch *Ohno* glaubt, daß die Toluylendiaminvergiftung auf diesem Wege zu stande kommt. Diesen Einwand *Eppingers* entkräften *Rosenthal* und Mitarbeiter durch den Hinweis, daß ja die Entleberung der Hunde erst nach Eintritt der Ikterusbildung erfolgt ist, wo also die ikterogene Substanz bereits ihre Wirkung ausgeübt hat. Der steile Abfall der Bilirubinkurve nach der Leberexstirpation zeigt, daß mit der Entleberung der ausschlaggebende Nachschub von Gallenfarbstoff im Blut schlagartig aufhört. Im übrigen sei die Ansicht von *Joannovics* und *Pick* keineswegs experimentell genügend unterstützt und die Vorgänge bei der Phenylhydrazinvergiftung entleberter Hunde seien ein vollgültiger Beweis für das Primat der Leber bei der Gallenfarbstoffbildung, da ja das Phenylhydrazin kaum auf die Leberzellen selbst einwirkt. *Aschoffs* Einwand, daß die schweren Stoffwechselstörungen die durch die Entleberung bewirkt werden, die Wirkung aller ikterogenen Gifte

beeinträchtigen könnten, lehnen die Breslauer Autoren mit dem Hinweis ab, daß schon in den ersten Stadien der Vergiftung mit Toluylendiamin und Phenylhydrazin nach *Kodama* in den Reticuloendothelien massenhaft Erythrocyten sich finden, die also nach der Entleberung doch dem reticuloendothelialen System genügend Material zu Bilirubinvermehrung zur Verfügung stellten.

Die Versuche von *F. Rosenthal, Melchior* und *Licht* sprechen ersichtlich gegen die Annahme einer extrahepatischen Bilirubinbildung nennenswerten Grades, wenngleich kein Zweifel besteht, daß für einen Teil des im Körper gebildeten Bilirubins die Leber nicht Bildungsorgan, sondern nur Ausscheidungsstätte ist (*F. Rosenthal* und Mitarbeiter). Aber auch von anderen Gesichtspunkten lassen sich gegen die Schlüsse von *Mann* und *Magath* Einwände erheben. Zunächst fanden sowohl *F. Rosenthal* und Mitarbeiter wie *Thannhauser,* daß der bei der Entleberung der Tiere auftretende gelbe Farbstoff nicht allein Gallenfarbstoff ist. Die Gelbfärbung wird bedingt auch durch die Anwesenheit eines anderen gelben Farbstoffs, dessen Eigenschaften nach *Thannhauser* keineswegs auf eine nahe Verwandtschaft zum Bilirubin hinweisen. *F. Rosenthal* meint, daß jedenfalls dieser Farbstoff dem Serum des normalen Hundes fremd ist und sich erst nach Entfernung der Leber in der Circulation anhäuft. Es muß offen bleiben, ob es sich hierbei um Vorstufen des Gallenfarbstoffs oder um Luteinfarbstoffe handelt, die normalerweise durch die Leber abgebaut oder ausgeschieden werden, oder ob noch andere Pigmente in Frage kommen. Wir werden darauf noch zu sprechen kommen. Es kommt nun dazu, daß die Bilirubinämie der entleberten Tiere in weiten Grenzen schwankt, daß sie oft sehr geringfügig ist. *Mann* und *Magath* betonen, daß Ikterus bei geringerem Fettgehalt des Hundes schneller auftritt, daß also der Ernährungszustand bzw. der Fettgehalt des Tieres eine wesentliche Rolle spielt. Daß aber der Fettgehalt ausschlaggebend ist, lehnen *F. Rosenthal* und seine Mitarbeiter schon deswegen ab, weil auch bei mageren Hunden der Bilirubingehalt von Fett und Blut nach der Leberexstirpation sehr gering bleiben kann. Von Einfluß auf die Bildung des Bilirubins könne auch die Resorption von Blut aus der Peritonealhöhle nach der Operation und die verschiedene Aktivität der operierten Hunde nach *Mann, Bollmann* und *Magath* sein. Alles das erschwert außerordentlich eine richtige Abschätzung der normalen extrahepatischen Gallenfarbstoffbildung im Rahmen der gesamten Bilirubinproduktion. Aber auch andere Gründe lassen sich nach *F. Rosenthal* gegen die Beweiskraft der Experimente von *Mann* und seinen Mitarbeitern anführen. Die amerikanischen Autoren haben gezeigt, daß beim leberlosen Hund der Gallenfarbstoff etwa zu derselben Zeit im Blute erscheint als bei normalen Tieren nach Unterbindung von Gallengängen und Exstirpation der Gallenblase. Dazu bemerken *Rosenthal* und Mitarbeiter, daß nach der Unterbindung des Choledochus in den Gallengängen sich reichlich hepatisch gebildetes Bilirubin angehäuft haben muß und hier eingedickt worden ist, ohne in den Kreislauf gelangen zu können. Es beweist also dieser Versuch nur, daß die Leber nicht mehr im stande ist, nach maximaler Gallensperre Bilirubin aus dem Blute auszuscheiden, so daß also zunächst das extrahepatisch gebildete Bilirubin in der Circulation retiniert wird. Das betonen auch die Amerikaner selbst. *Mann* und seine Mitarbeiter haben nach Unterbindung der Gallengänge und Entfernung der Gallenblase noch Milz

und Leber und alle Eingeweide ausgeschaltet und keinen Einfluß auf die Bilirubinämie gesehen. Aber diese Bilirubinämie war außerordentlich gering und nur mit einer Methode nachweisbar, die 50—100mal empfindlicher ist als die von *van den Bergh*. Diese sehr geringe Bilirubinmenge in den Versuchen der Amerikaner ist wohl nach *F. Rosenthal, Melchior* und *Licht* die Quote des anhepatischen Bilirubins, die im Blute auch des leberlosen Hundes auftritt, da durch die Drosselung der Gallengänge beim leberhaltigen Hunde sehr schnell eine Steigerung des Druckes in den Gallengängen entsteht und die Ausscheidung des anhepatischen Bilirubins durch die Leberzellen sehr schnell beeinträchtigt wird. So wird nach *Rosenthal, Melchior* und *Licht* die Exstirpation der Leber ohne Einfluß auf die Bilirubinämie bleiben und die Hepatektomie nach vorheriger Gallengangsunterbindung bedeutet nur die grobanatomische Ausschaltung eines schon vorher gegenüber dem anhepatischen Bilirubin funktionell geschädigten excretorischen Organs.

Nicht einmal die Bildung des anhepatischen Bilirubins im Knochenmark sei erwiesen. Denn wenn nach *Mann* und seinen Mitarbeitern das anhepatische Bilirubin bildende Gewebe im Überschuß vorhanden ist, so kann auch der Schluß aus ihren Experimenten gezogen werden, daß nach Entfernung des einen Teils dieses Systems ein kompensatorisches Eintreten anderer Zellkomplexe erfolgt. So wäre nach vollkommener Ausscheidung z. B. des Knochenmarks, wenn sie möglich wäre, z. B. ebensogut die Milz als Ersatzorgan anzusehen. Man kommt also nach *Rosenthal* und seinen Mitarbeitern zu der Fragestellung, ob nicht die Bilirubinämie der leberlosen Tiere überhaupt einen Kompensierungsvorgang darstellt, so daß also die anhepatische Bilirubinbildung, die sonst nur eine untergeordnete Rolle spielt, erst nach Entfernung der Leber an Intensität gewinnt. Die Bilirubinbildung beim leberlosen Hund wäre also ein durch die Leberentfernung ausgelöster, zum mindesten in seiner Stärke neuer Vorgang. Dafür spricht die Inkonstanz des Gallenfarbstoffgehalts des Blutes in allen Experimenten der Amerikaner, nicht nur nach Entfernung der Leber, sondern auch bei den Untersuchungen des Bilirubingehalts in den abführenden Venen der Milz und des Knochenmarks. Selbst nach Hämoglobininjektionen in die Arterien der Milz und des Knochenmarks wechselt der Gehalt des Venenblutes an Bilirubin außerordentlich und fehlt sogar mitunter gänzlich. So kann sehr wohl der Gedanke auftauchen, „daß die extrahepatische Bilirubinbildung in Milz und Knochenmark kein im normalen Organismus physiologisch festgelegter und gleichmäßig ablaufender Vorgang ist, sondern mehr akzessorisch im Sinne eines Ergänzungsmechanismus in Aktion tritt".

F. Rosenthal, Melchior und *Licht* haben dann weiter zur Stützung ihrer Anschauungen den Weg eingeschlagen, den schon *Minkowski* und *Naunyn* bei ihren klassischen Versuchen am Vogel gegangen sind. Sie prüften also die maximale Belastung und Leistungssteigerung aller bilirubinbildenden Apparaturen des Säugetiers unter dem Einflusse eines möglichst hohen Hämoglobinangebotes infolge hochgradiger Blutzerstörung. Hierbei mußten sich, da ja das kompensatorische Eintreten sonst ruhender Gewebe in Fortfall kommt, bindende

Schlüsse auf die Bilirubinbildung in oder außerhalb der Leber ergeben, wenn man die Gallenfarbstoffproduktion nach Entfernung der Leber mit der bei Erhaltung der Leber verglich. Auch *Mann* und *Magath* sind diesen Weg gegangen, sie haben aber ihr Experiment nicht zu Ende geführt. Sie haben festgestellt, daß nach Injektion von lackfarbenem Blut auch im entleberten Hunde die Bilirubinämie bei entleberten Hunden nach 19 Stunden bis auf 3 Einheiten hochgetrieben wird, aber es fehlt der Vergleich beim Hunde ohne Leberausschaltung. *F. Rosenthal* und seine Mitarbeiter haben nun die Bilirubinbildung nach Hämoglobininjektion beim Normaltier verglichen, zunächst mit den von *Mann* und *Magath* beim leberlosen Hunde erzielten Ergebnissen. 6 Stunden nach Choledochusunterbindung und Gallenblasenexstirpation spritzten sie im Laufe des Tages in 5 Portionen das am Tage vorher den Tieren selbst entnommene lackfarben gemachte Blut ein (5mal 20 cm^3). Es betrug beim leberhaltigen Hunde mit Verschluß der Gallenwege der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes in allen Stadien des Versuches ein Mehrfaches gegenüber den am leberlosen Hunde von *Mann* und *Magath* verzeichneten Werten. Bei Anwesenheit der Leber sind die Bilirubinwerte des Blutes 3—5mal so groß wie nach Entfernung der Leber. Also ist die Leber als bilirubinbildendes Organ bei der Entstehung des Hämoglobinikterus maßgebend beteiligt. Es sind, gemessen am Bilirubingehalt des Blutes als Indicator der gesamten Gallenfarbstoffbildung, 66 bis 80% der zum Hämoglobinikterus führenden Gallenfarbstoffmengen in der Leber und höchstens 20—33% außerhalb der Leber gebildet worden. Zur weiteren Stütze dieser Feststellung wurde der Einfluß der schon nach 2 Stunden begonnenen und in Abständen von je 2 Stunden im ganzen 5mal wiederholten Injektion von je 20 cm^3 des dem Versuchstiere selbst vorher entnommenen lackfarben gemachten Blutes an leberhaltigen Hunden mit Choledochusunterbindung und Gallenblasenexstirpation und am leberlosen Tiere geprüft. Bei zwei leberlosen Tieren war selbst bei stark gesteigertem Hämoglobinangebot die extrahepatische Gallenfarbstoffbildung nur ganz geringfügig gegenüber allen leberhaltigen Tieren, also dieselbe Inkonstanz der extrahepatischen Bilirubinbildung, die auch *Mann* und seine Mitarbeiter bei ihren Versuchen über den Bilirubingehalt der Milz- und Knochenmarksvenen nach intraarterieller Hämoglobinzufuhr fanden. Bei den beiden anderen leberlosen Hunden war zunächst der Gallenfarbstoffspiegel des Blutes gleich dem der leberhaltigen Tiere. Aber in den nächsten beiden Stunden steigt der Bilirubinspiegel beim leberhaltigen Hunde so rasch und stark an, daß 12 Stunden post operationem die Bilirubinämie 2—5mal so groß als bei den hepatektomierten Tieren ist. Bei einem Hunde, der die Leberexstirpation 20 Stunden überlebte, stieg der Bilirubingehalt bis zu 5·5 Einheiten. Aber obwohl hier ein sehr hoher Grad extrahepatischer Bilirubinbildung erreicht wird, steigt doch bei den nicht entleberten Kontrolltieren nach 17 Stunden der Bilirubingehalt des Blutes auf das 2—5fache des leberlosen Hundes. Auch hier werden also 50—70% der gesamten Bilirubinproduktion von der Leber bestritten.

Die nach fünf intravenösen Hämoglobininjektionen ausgelöste Bilirubinämie ist mithin bei Anwesenheit der Leber durchschnittlich etwa 3mal so groß als nach Leber-

exstirpation, d. h. zwei Drittel der zum Hämoglobinikterus führenden Gallenfarbstoffproduktion wird in der Leber gebildet. Die Leber ist mithin gegenüber den übrigen Gewebssystemen des Körpers das Organ von maßgebend bilirubinbildender Kraft.

Alles in allem zeigen die Versuche von *F. Rosenthal, Melchior* und *Licht* zur Frage der extrahepatischen Bilirubinbildung: Beim toxischen Blutzerfall durch Phenylhydrazin- und Toluylendiaminvergiftung wird die extrahepatische Gallenfarbstoffbildung beim leberlosen Hunde nur wenig gesteigert, während durch intravenöse Injektion von lackfarbenem Blut die extrahepatische Bilirubinproduktion beim leberlosen Tiere beträchtlich ansteigt. Bei der Gallenfarbstoffbildung der Toluylendiamin- und Phenylhydrazinvergiftung ist die Rolle der Leber eine beherrschende, beim Hämoglobinikterus nur eine vorherrschende. Daß in der Tat die Leberzellen maßgeblich an der Bildung des Gallenfarbstoffs beteiligt sein müssen, beweisen die neueren Mitteilungen von *R. Hoffmann.* Schon aus älteren Beobachtungen wissen wir, daß auch die Zellen von Lebercarcinomen Gallenfarbstoff produzieren. *Hoffmann* hat nun nachgewiesen, daß auch Metastasen von Leberkrebs histologisch und chemisch Gallenfarbstoff enthalten, obwohl in ihnen keine *Kupffer*schen Sternzellen nachzuweisen waren und ein Ikterus sonst vollkommen fehlte. Darnach hält er also die Annahme von *Aschoff,* daß die Gallenfarbstoffbildung im wesentlichen ohne die Leberzellen in den Reticuloendothelien vor sich geht und daß das Bilirubin durch das Blut den Leberzellen zugeführt und von ihnen nur ausgeschieden wird, für irrig. Er kommt zu der Ansicht von *Lubarsch,* daß die Gallenfarbstoffbildung eine specifische Eigenschaft der Leberzellen ist.

II. Die Pathogenese des Ikterus.

Nach allen Ergebnissen der Tierexperimente über den Ort der Gallenfarbstoffbildung sind wir also zu dem Schlusse gelangt, daß die Leber zwar zum größten Teile den Gallenfarbstoff bildet, daß aber an der extrahepatischen Entstehungsmöglichkeit des Bilirubins nicht mehr gezweifelt werden darf. Immerhin muß betont werden, daß alle diese Experimente für das pathologisch-physiologische Geschehen nur sehr bedingt entscheidend sind. Gehen wir davon aus, daß tatsächlich eine extrahepatische Entstehung des Gallenfarbstoffs auch physiologisch erwiesen ist, so müssen wir doch zugeben, daß dieser Beweis nur unter den schwersten pathologischen Bedingungen geführt worden ist. Welche schweren Folgen die Exstirpation der Leber unter allen Umständen für den Organismus hat, braucht nicht erst ausgeführt zu werden. Die Ansicht von *F. Rosenthal,* daß unter der Wirkung dieses Eingriffs, der alles normale Geschehen im Körper umstürzt und revolutioniert, neue Eigenschaften der Zellen überall im Körper hervortreten oder immanente Kräfte und Fähigkeiten sich entwickeln, die den Verlust der Tätigkeit eines der lebenswichtigsten Organe auszugleichen suchen, erscheint durchaus als berechtigt. So wäre sehr gut zu verstehen, daß die Fähigkeit zur Bildung von Bilirubin, welche die Reticuloendothelien besitzen, unter physiologischen Bedingungen wenig oder gar nicht zur Geltung kommt, wohl

aber in pathologischen Fällen, bei welchen entweder das Angebot an bilirubinbildenden Substanzen zu groß wird oder aber die Fähigkeit der Leber, das normale oder übermäßig große Material zu verarbeiten und auszuscheiden irgendwie geschädigt ist. Solche Zustände erst können zum Ikterus führen.

Wie kommt der Ikterus zu stande? Es gibt eine große Gruppe von Erkrankungen an Ikterus, hervorgerufen durch rein mechanischen, vollkommenen Abschluß der Gallenwege, sei es durch Neubildungen, Steine, Narben, Schwellung und Entzündung der Duodenalwand oder durch Kompression von außen, welche den Gallenabfluß hemmen. Dieser Stauungsikterus durch totale Verhinderung des Gallenabflusses entsteht nach *Eppinger* durch enorme variköse Erweiterungen der Gallencapillaren, die schließlich einreißen und ihren Inhalt in die Lymph- und Blutgefäße ergießen und sekundär auch zu Leberzellnekrosen führen. Aber gegen diese einfache Erklärung *Eppingers* wendet z. B. *Ohno* ein, daß das erste Auftreten des Bilirubins im Serum keineswegs mit dem Befunde von Einrissen an den Gallencapillaren im Zusammenhang steht. Auf Grund experimenteller Untersuchungen von *Hiyeda* bei Hunden und Kaninchen mit Choledochusunterbindung kommt er zu dem Ergebnis, daß beim Stauungsikterus beider Tierarten sehr verschiedene histologische Bilder in der Leber auftreten, die zu Beginn der Gelbsucht weder eine Zerreißung noch Gallencylinderbildung in den Gallencapillaren zeigt. Erst später finden sich beim Hunde deutliche Erweiterung und Gallencylinder, beim Kaninchen aber nur in geringem Ausmaße. Jedenfalls ist es nach *Ohno* unmöglich, einen Parallelismus zwischen Gallencapillarbefund und der Stärke und dem zeitlichen Verlauf der Gelbsucht festzustellen. Es ist nicht zu verstehen, warum sich der experimentelle Stauungsikterus bei Hunden und Kaninchen nicht gleich verhält, da doch die Befunde an den Gallencapillaren nicht wesentlich verschieden sind. Die Erweiterungen und Zerreißungen der Gallencapillaren können sehr wohl auch sekundäre Erscheinungen sein, die zu Anfang nur wenig sichtbar sind und erst nach gewisser Zeit wahrnehmbar werden. In der Kaninchenleber beschreibt nun *Hiyeda* Veränderungen der Leberzellen, die er als Netznekrose bezeichnet, beim Hunde eine diffuse, schwer färbbare Aufhellung des Leberparenchyms, die Klarifikation. Die Netznekrose beim Kaninchen führt er auf eine direkte Wirkung der Galle zurück mit einer direkten chemischen Schädigung der aus den gestauten, eingerissenen Gallencapillaren ausfließenden Galle. Die Klarifikation aber ist Folge einer indirekten Gallenwirkung, d. h. Wirkung der mit Gewebslymphe verdünnten Galle. Der Stauungsikterus beim Hunde hat gar nichts mit einer Zerreißung der Gallencapillaren zu tun, sondern ist fast ausschließlich Folge eines allmählichen Durchsickerns der Galle aus den Gallencapillaren per diapedesin ohne Kontinuitätstrennung. Die Stätte des Gallenaustrittes sind nicht die Gallencapillaren, sondern sie ist in den Übergängen der Gallencapillaren zu den interlobären Gallenkanälchen zu suchen.

Ogata hatte schon früher behauptet, daß auch ohne Einrisse der Gallencapillaren eine Durchlässigkeit der Capillaren für die Galle zu stande kommt. *Umber* hält es nicht für erwiesen, ob der Übertritt der Galle in die pericellulären Lymph- und Blutwege der Leber dadurch zu stande kommt, daß die Galle in den gestauten Wurzelgebieten des Gallengangssystems resorbiert wird (*Naunyn*), oder

ob ein mechanisches Einreißen der Gallencapillaren der Galle den Weg in die Lymph- und Blutbahn öffnet, oder ob die in der Leberzelle gebildete Galle infolge einer Leberzellenschädigung bereits in die pericellulären Lymph- und Blutwege eindringt, ehe sie überhaupt in das Gallencapillarsystem abgeflossen ist. *Minkowski* glaubt bekanntlich, daß die Leberzellen durch die Gallenstauung geschädigt werden und die Galle in falscher Richtung zu den Blutcapillaren secerniert (Paracholie). Auf seine Anregung wies auch *Sterling* in experimentellen Versuchen nach, daß beim Hunde die Gallencapillaren wohl erweitert sind, daß aber keineswegs der Durchbruch gleichzeitig mit dem Auftreten von Bilirubinurie zusammenfällt. *Ohnos* Ausführungen beweisen, daß die anatomischen Verhältnisse selbst hier nicht einheitlich liegen. Aber immerhin darüber besteht kein Zweifel, daß der Ikterus durch totale Stauung ein Vorgang ist, der in der Leber zu stande kommt, und daß, gleichgültig, wo der Gallenfarbstoff gebildet ist, das hier im Blute auftretende Bilirubin unter allen Umständen die Leberzellen passiert hat und von ihnen secerniert ist.

Mechanisch durch mehr oder minder vollkommene Behinderung des Gallenabflusses wird auch die Gelbsucht erklärt, die durch infektiöse Prozesse in den Gallengängen, sei es enterogen, sei es hämatogen, entsteht. Dazu gehören der Ikterus nach Typhus, Paratyphus oder durch Koliinfektion, ferner nach Pneumonie, Sepsis, Lues, akuter Leukämie, schwerer Tuberkulose, Fleckfieber, Tetanus, Erysipel und Scharlach. Nach *Naunyn,* dem sich im großen und ganzen *Umber* anschließt, wird diese infektiöse Gruppe des Ikterus hervorgerufen durch eine Cholangie, eine entzündliche Verlegung der feinen und feinsten interacinösen Gallengänge, wobei bei der Dünnheit der Wandungen die infizierte Galle in den Gallengängen auch das umgebende Lebergewebe infiziert. *Umber* nimmt an, daß nicht nur die Verlegung der Gallengänge, sondern auch die Schädigung der Leberparenchymzellen, wodurch eine vermehrte Durchlässigkeit für die Galle der Parenchymzelle ausgelöst wird, Ursache des Ikterus sein kann, und daß sich beide Möglichkeiten kombinieren können. Diese abnorme Durchlässigkeit der Leberzellen führt nach *Minkowski* zu einer Parapedese der Galle ins Blut infolge der Schädigungen der Parenchymzellen der Leber, die durch Veränderungen dieser Eigenschaften als halbdurchlässige Membranen nunmehr Molekülen den Durchtritt gestatten, welche die normale Zelle nicht passieren.

Zu dieser Gruppe des Ikterus, die also nicht nur durch mechanische Behinderung des Gallenabflusses in den entzündeten feinsten Gallengängen (Cholangie), sondern auch durch Parenchymschädigungen der Leberzellen (Hepatitis) hervorgerufen wird, gehört in erster Linie der sog. katarrhalische Ikterus, der Icterus simplex, als Folge infektiöser Prozesse. Aus ihnen können sich ernstere Grade der Leberschädigung entwickeln, die ihren Höhepunkt in der akuten gelben Leberatrophie erreichen. Schon 1922 hat *Ehrmann* ausgeführt, daß der Icterus catarrhalis als Hepatitis, also als Leberentzündung zu bezeichnen ist, die zu einer Hepatolyse führen kann, wie er statt „akute und subakute gelbe Leberatrophie" zu sagen vorschlug. Diese Hepatolyse tritt dann ein, wenn der hepatische Prozeß degenerativ verläuft und zur Nekrose und zum Zerfall führt. Auch *Umber* sieht in der gelben Leberatrophie das Endstadium einer akuten Hepatitis, die unter dem Bilde des katarrhalischen Ikterus

scheinbar harmlos beginnt. Ebenso betont *v. Bergmann,* daß der Icterus catarrhalis uns immer mehr zur diffusen Hepatitis oder Hepatose wird, mit der Unfähigkeit, den gebildeten Gallenfarbstoff in normaler Weise auszuscheiden, und die Entwicklung von Leberschädigungen bei der Bleivergiftung beweist, wie ich zeigen konnte, klar die Übergänge von einfachem Ikterus zur akuten gelben Leberatrophie. Es gehört also dieser Ikterus zu den von *Isaac* als hepatitischer Ikterus zusammengefaßten Formen (Icterus simplex, infectiosus und Parenchymerkrankungen der Leber), zu denen er auch den Icterus toxicus zählt, bei denen also nicht nur Stauungsvorgänge, sondern auch anatomische oder nur funktionelle Störungen der Leberzellen vorhanden sind. Der toxische Ikterus ist für die Erklärung der Genese der Gelbsucht von der größten Bedeutung.

Er findet sich zunächst bei der Gravidität. *Lepehne* sah bei 50% aller Schwangeren eine Bilirubinvermehrung im Serum, u. zw. zeigten davon 67% eine direkte Reaktion, die er als Folge von Gallenstauung durch toxisch bedingte Gallenthromben und teilweise Leberzellnekrosen erklärt. Auch die infektiöse Gelbsucht kann wohl zum Teil durch Toxinschädigung, also infektiös-toxisch bedingt sein. Zu der toxischen Gelbsucht zählt *Lepehne* dann den Ikterus nach Phosphorvergiftung, nach Chloroform-, Arsen-, Salvarsan-, Knollenblätterschwamm intoxikation. *Lepehne* glaubt nicht, daß hier gleichzeitig eine Blutschädigung durch das Gift hervorgerufen wird, während *Eppinger* z. B. die Gelbsucht nach Phosphorvergiftung mit dem durch Blutgifte bewirkten Ikterus zusammen nennt. Diese Blutschädigung spielt eine wesentliche Rolle sicher beim toxischen Ikterus durch Arsenwasserstoffvergiftung, Vergiftung durch Lorcheln und Morcheln, durch Toluylendiamin, Kalichloricum, Ikterogen und andere Blutgifte. *Eppinger* bezeichnet als toxischen Ikterus auch die nach Vergiftung durch Schlangenbisse, nach Lactophenin gebrauch und bei Malaria nach Chinin (Schwarzwasserfieber) beobachtete Gelbsucht. Es gehören dazu auch manche gewerbliche Erkrankungen, so die Gelbsucht nach längere Zeit fortgesetzter Aufnahme kleiner Mengen von nitrierten Benzolen und Toluolen, nach Tetrachloräthan, und vor allem die von mir eingehend beobachtete und beschriebene Gelbsucht bei der chronischen Bleivergiftung.

Der gesteigerte Blutzerfall, den wir bei der toxischen Gelbsucht finden, ist auch bei anderen Ikterusformen von Bedeutung, so beim Ikterus nach Herzfehlern, bei der paraoxysmalen Hämoglobinurie, bei Malaria (*Lepehne*) und auch bei manchen Infektionen. Alle diese toxisch-infektiösen Arten der Gelbsucht, die mit gesteigertem Blutzerfall einhergehen, gaben den Anstoß zur Aufstellung der Lehre von der hämatogenen Entstehung des Gallenfarbstoffs, die wir im ersten Teile ausführlich geschildert haben. Auch der Icterus neonatorum, die Gelbsucht bei der perniziösen Anämie sowie beim hämolytischen Ikterus müssen in diesem Zusammenhange genannt werden.

Wenn wir nun die Pathogenese dieser eben aufgezählten Gruppe von Ikterusformen betrachten, so läßt sich sagen, daß sich bei ihnen allen ein Passagehindernis für die Galle in den großen Gallenwegen nicht findet. Sie enthält aber Erkrankungen, bei denen ein mechanisches Moment durch Entzündung der feinsten Gallenwege (Cholangitis) zu Gallenstauung führt, ferner solche, bei denen

noch unsichtbare Schädigungen des Leberparenchyms im Vordergrunde stehen, und endlich solche, bei denen gleichzeitig ein mehr oder minder starker Blutzerfall ein auffallendes Symptom darstellt, und endlich können sich Kombinationsformen zweier oder auch dreier dieser Möglichkeiten der Ikterusgenese zu gleicher Zeit finden.

Die Anhänger der hämatogenen Entstehung der Gelbsucht haben, wie *Eppinger* ausführt, wenn sich ein Hindernis in den Gallenwegen nicht nachweisen ließ, die Bildung des Gallenfarbstoffs außerhalb der Leber angenommen, der, wie wir gesehen haben, teils im Blute oder im reticuloendothelialen System und hier wieder in den *Kupffer*schen Sternzellen oder im Knochenmark oder in der Milz gebildet werden sollte. Diejenigen aber, welche an der ausschließlich hepatogenen Bildung des Gallenfarbstoffs festhalten, nehmen entweder Funktionsanomalien der Leberzellen an — Parapedese oder Paracholie — oder sie halten für die Ursache der Gelbsucht eine Pleiochromie oder Polycholie durch pathologische Entwicklung der Galle. *Eppinger* hat drei verschiedene Arten des nicht durch mechanische Stauung der großen Gallenwege bedingten Ikterus unterschieden: den pleiochromen, den hepatolienalen und den Ikterus bei Destruktion des Leberparenchyms.

Der pleiochrome Ikterus entsteht durch vermehrten Blutuntergang und damit durch eine vermehrte Gallenfarbstoffbildung. Es kommt nach *Naunyn*, *Minkowski*, *Stadelmann* infolge der vermehrten Gallenfarbstoffbildung zur Abscheidung einer dickflüssigen Galle, die durch die Capillaren nicht abfließen kann. Die wasserarme, zähe, visköse, farbstoffreiche Galle bedeutet also ein Passagehindernis und es kommt so zur Stauung der Galle, also doch wieder zu einem mechanischen Ikterus. *Eppinger* findet z. B. anatomisch bei der Toluylendiamin- und Arsenwasserstoffvergiftung eigentümlich klumpige Massen in den Gallencapillaren. Hinter diesen Gallenthromben erweitern sich die Capillaren, es kommt auch hier zu Einrissen und damit zu Kommunikationen zwischen Gallencapillaren und Lymphspalten. Bei manchen Formen der Gelbsucht spielt aber auch eine entscheidende Rolle die Milz, die z. B. bei der *Banti*schen Krankheit, bei der perniziösen Anämie und beim hämolytischen Ikterus von *Chauffard-Minkowski* schon deswegen eine Bedeutung für die Entstehung der Gelbsucht haben muß, weil die Splenektomie zum Verschwinden des Ikterus führt. Aus diesem Grunde nannte er die Ikterusformen, bei denen neben einer Pleiochromie in der Leber noch eine Milzstörung Ursache des Ikterus ist, den hepatolienalen Ikterus. Endlich fand er beim sog. Icterus catarrhalis mehr oder weniger weit verbreitete Parenchymnekrosen. Da die Gallencapillaren in innigster Berührung mit den Leberzellen stehen, so scheint es nicht befremdend, wenn die Gallencapillarräume durch diese degenerativen Prozesse mit aufgerissen werden und so Galle in die Lymph- und Bluträume übertreten kann. Eine Ektasie der Gallencapillaren fehlt hier im Gegensatz zu den Verhältnissen beim rein mechanischen Ikterus durch Stauung. So entsteht hier also der Ikterus durch Destruktion des Lebergewebes.

Beim hepatolienalen Ikterus verlegt *Eppinger* die Bilirubinbildung hauptsächlich in die *Kupffer*schen Zellen, in der Milz werden aber die roten Blutkörperchen für den schnelleren Abbau in den Sternzellen vorbereitet. Als Para-

digma dient ihm für diese Form der Gelbsucht namentlich der hämolytische Ikterus. Wir werden darauf noch zu sprechen kommen. Aber *Eppinger* betont doch, daß die Erklärung des Ikterus in den einzelnen Erscheinungsformen keineswegs eine einheitliche ist. So glaubt er z. B., daß für den Ikterus bei der akuten gelben Leberatrophie alle drei von ihm aufgestellten Typen als Ursache in Frage kommen. Auch die Pathogenese des toxischen Ikterus ist keineswegs einheitlich. Es spielt aber wohl immer ein schädigender Einfluß auf die Leberzellen eine gewisse Rolle.

Umber, der früher den Gallenthromben *Eppingers* für die Entstehung auch des toxisch-infektiösen Ikterus durch mechanische Hindernisse eine große Bedeutung zuerkannte, glaubt heute, daß sie wohl nur sekundäre Gerinnungsvorgänge bedeuten infolge chemischer oder physikalischer Veränderungen der von der primär geschädigten Leber abgeschiedenen pathologischen Galle. Aber sekundär können sie wieder nach Abklingen der Leberschädigung die Fortdauer des Ikterus durch Behinderung der Gallenabflusses bewirken. Für ihn gehören alle Formen von infektiösen Ikterus ebenso wie der rein mechanisch bedingte zum cholämischen mechanischen Ikterus, der hervorgerufen wird durch Gallensperre in der Leber. Die ganze Gruppe ist charakterisiert durch Anwesenheit des sog. direkten Bilirubins, von Gallensäuren und vermehrtem Cholesterin im Blut. Auch der Ikterus ohne sichtbares Hindernis in den gröberen Gallenwegen infolge von toxischer Cholangie gehört hierher, z. B. bei der Phosphor- oder Toluylendiaminvergiftung, mag nun die Resorption der Galle, wie *Umber* meint, durch Lymph- und Blutwege in der Leber dadurch zu stande kommen, daß eine primäre toxische Cholangie eine sekundäre Leberparenchymschädigung zur Folge hat oder daß primär die Leberzelle geschädigt wird.

Ohno, der auf Grund der Arbeiten von *Hiyeda* zu einer Ablehnung der Erklärung *Eppingers* für den mechanischen Ikterus gekommen ist, hat durch *Hiyeda* auch die Verhältnisse beim toxischen Ikterus an der Toluylendiaminvergiftung des Hundes studieren lassen. Auch hier hat *Eppinger* Veränderungen der Gallengangscapillaren (Erweiterung und Einrisse) festgestellt, also eine mechanische Ursache angenommen. *Hiyeda* hat nun beim Hunde nach Toluylendiaminvergiftung ebenfalls mit dem Auftreten des Blutikterus eine typische Klarifikation der Leber beobachten können, die, wie er schon beim mechanischen Ikterus durch Choledochusunterbindung zeigte, die Folge einer chemischen Einwirkung der Galle ist, welche die Gallengänge per diapedesin verläßt, im perivasculären Lymphraum mit Gewebssaft oder Lymphe verdünnt wird und dann erst die Leberzellen schädigt. Die Bilirubinämie tritt beim Toluylendiaminikterus schon nach 10 Stunden gleichzeitig mit der Klarifikation der Leberzellen auf und beide verlaufen in ihrer Intensität vollkommen parallel, während die Erweiterung der Gallenwege und das Auftreten von Gallenthromben erst nach 4—5 Tagen, also lange nach der Entwicklung der Bilirubinämie, zu beobachten ist. Also ist die Bildung der Gallenthromben nur sekundär, während schon frühzeitig auch an den Zellen der Gallengänge sich Veränderungen nachweisen lassen. Es stimmt also die Histogenese des Toluylendiaminikterus durchaus mit der nach Choledochusunterbindung überein, nur daß der Ikterus früher und stärker auftritt, weil das Gift auch die Gallenwände schädigt und so der Durchtritt der Galle

schneller erfolgt. Die Toluylendiamingelbsucht ist also ein echter Resorptionsikterus, bei dem Galle durch die toxisch geschädigten Gallenkanälchen per diapedesin durchsickert. Später bleibt infolge des mangelhaften Ausscheidungsvermögens der Leberzellen die Galle im Blute zurück und es gesellt sich der Retentionsikterus dazu. Es ist das Verhalten hier das gleiche wie beim mechanischen Ikterus. Werden also die Gallencapillaren durch Entfernung der Leber ausgeschaltet, so muß natürlich ein Toluylendiaminikterus ausbleiben und so erklären sich die Versuche von *Rosenthal, Melchior* und *Licht*. Nach diesen Ausführungen *Ohnos* kämen wir also zu der Anschauung, daß das Wesen des toxischen Ikterus eine Schädigung der Gallengangswände ist, durch die Galle in das Lebergewebe hindurchsickert und hier schnell vorübergehende Leberparenchymschädigungen macht. Es ist also auch hier eine Cholangie die wesentliche Ursache der Gelbsuchtentstehung. *Eitel* glaubt im Gegensatz zu *Hiyeda* auch an einen hämolytischen Anteil der Gallenfarbstoffbildung beim Toluylendiaminikterus. Aber er anerkennt doch, daß im wesentlichen eine Resorption von Galle in der Leber vor sich geht, zumal er auch Gallensäuren neben Bilirubin im Serum findet. Nur sieht er diesen Ikterus nicht als hepatocellulären, sondern als capillarcholangiogenen an, der auf Verstopfung der Gallenwege durch Gallenthromben zurückzuführen ist, wie er im Gegensatz zu *Hiyeda* behauptet. Es liegt die Störung also nicht in der Leberzellen, sondern in den Gallengängen, und die Frage, ob es überhaupt einen hepatocellulären Ikterus gibt, ist nach *Eitel* vorläufig noch nicht gelöst.

Auch die Leberveränderungen beim infektiösen Ikterus stimmen nach *Ohno* mit denen der Toluylendiaminvergiftung überein. Für die *Weil*sche Krankheit als Typus des infektiösen Ikterus nahm *Lepehne* auf Grund histologischer Studien an, daß es sich primär um eine erhöhte Bilirubinbildung in der Milz und in den *Kupffer*schen Sternzellen und erst sekundär um mechanischen Stauungsikterus handelt. Wir haben schon im ersten Teil hervorgehoben, daß auf histologische Bilder eine Feststellung des Ortes der Bilirubinentstehung schwer möglich ist. Es kann also auch der Befund von *Lepehne* nicht als sicherer Beweis dafür angesehen werden, daß der Ikterus der *Weil*schen Krankheit auf anhepatische Bilirubinbildung zu beziehen ist. *Eppinger* hat denselben Ikterus mechanisch durch Gallenstauung in den Gallencapillaren erklärt, wobei er auch Leberparenchymschädigungen annahm. *Kaneko* hat nach *Ohno* den Ikterus bei der *Weil*schen Krankheit ebenfalls für einen Stauungsikterus gehalten, obwohl er nicht zu Beginn, sondern erst im Verlaufe der Krankheit Gallencapillarenerweiterungen fand. Aber nach *Ohno* sieht man in der Leber dieselben histologischen Veränderungen der Leberzellen wie bei der Klarifikation der Toluylendiaminvergiftung (*Hiyeda*). Die Gelbsucht bei der *Weil*schen Krankheit kommt ebenfalls, wie *Ohno* meint, zu stande infolge des Durchsickerns der Galle aus den Gallengangkanälchen in die Lymph- und Blutbahn der Leber, es handelt sich also auch hier um einen echten Resorptionsikterus. Man könnte also, wie ich glaube, diesen Mechanismus der Ikterusgenese durch abnorme Durchlässigkeit der Gallengänge (Cholangie) nach Schädigung durch infektiöse oder

toxische Einflüsse als eine dieser ganzen Gruppe des Ikterus eigentümliche ansehen. Die Anschauungen von *Ohno* bedeuten die Anerkennung der großen Bedeutung der Cholangie für die Pathogenese des toxisch-infektiösen Ikterus.

Ob auch der Icterus neonatorum in diese Gruppe gehört, steht nicht fest. Nach *Yllpö* muß an mechanischen Ikterus gedacht werden, da mit zunehmender Intensität Symptome eines echten cholämischen Ikterus (Schlafsucht, Hautjucken) beobachtet werden, die durch den Gehalt des Blutes an Gallensäuren bedingt sind. Solche Symptome treten nur bei Ikterusformen auf, bei denen nicht bloß Gallenfarbstoff, sondern alle Gallenbestandteile ins Blut übertreten. *Yllpö* fand auch entfärbten Stuhl. *Lepehne* dagegen hält die Erkrankung für die Folge einer übergroßen extrahepatocellulären Bilirubinbildung im Reticuloendothelialapparat, vornehmlich weil er im Blute stets eine verzögerte Reaktion findet. Wir werden auf die Frage der Bedeutung des Ablaufs der Bilirubinreaktion noch zurückkommen. Würde die Beobachtung von *Lepehne* zutreffend sein, dann gehört der Icterus neonatorum zur Gruppe des sog. hämolytisch-hämatogenen Ikterus, zu der *Umber* nur den hämolytischen Ikterus mit Milzschwellung (*Chauffard-Minkowski*) und den Ikterus der perniziösen Anämie rechnet. *Umber* macht darauf aufmerksam, daß bei Neugeborenen nach *A. Hirsch* eine physiologische Ikterusbereitschaft besteht und daß nach *Yllpö* jede Leber eines Neugeborenen Gallenfarbstoff ins Blut übertreten läßt, was auf eine Insuffizienz der fötalen Leberparenchymzelle und ihre ursächliche Bedeutung für die Pathogenese des Icterus neonatorum schließen läßt. *Lepehne* erwähnt, daß bei der Krankheit nach der Ansicht der meisten Autoren auch ein erhöhter Blutzerfall stattfindet, während andere Autoren diesen erhöhten Blutzerfall bestreiten. *Ohno* aber ist geneigt, diesen Icterus neonatorum ähnlich wie *Yllpö* durch eine noch unvollkommene Beschaffenheit bzw. Tätigkeit der Leberzellen zu erklären, die sich auch an anderen Zellen des Neugeborenen findet.

Sicher hängt aber ein gesteigerter Zerfall von roten Blutkörperchen bei einer Reihe aller dieser schon aufgezählten toxischen und infektiösen Formen der Gelbsucht mit der vermehrten Bildung des Gallenfarbstoffs eng zusammen. Zu diesen mit erhöhtem Blutzerfall einhergehenden Ikteruserkrankungen zählt in erster Linie der Icterus haemolyticus von *Minkowski-Chauffard* sowie die perniziöse Anämie. Der hämolytische Ikterus, bei dem eine Bilirubinämie besteht, ohne daß im Harn Gallenfarbstoff ausgeschieden wird, ist wohl eine der gewichtigsten Stützen für die hämatogene Bilirubinentstehung geworden. *Minkowski* erklärte ihn bekanntlich durch Pleiochromie. Infolge des gesteigerten Blutzerfalls wird zuviel Gallenfarbstoff gebildet, die Galle wird dickflüssig, bildet so ein Passagehindernis und es kommt zu Rückresorption der Galle sowie zu einer falschen Richtung der Abscheidung durch die Leberzellen in das Blut. *Widal* glaubt, daß der Gallenfarbstoff im Blute selbst sich bildet, *Aschoff-Lepehne* nehmen als den Ort der Gallenfarbstoffbildung das Reticuloendothel an, halten den Ikterus also für nicht hepatocellulär. Zur Stütze dieser Ansicht unternahmen sie die experimentelle Beweisführung, die wir ausführlich geschildert haben. *Eppinger* nennt den hämolytischen Ikterus einen hepatolienalen. Die Milz spielt eine erhebliche Rolle als Präparator der Erythrocyten zum leichteren Zerfall. Aber die Leber schaltet

Eppinger in der Pathogenese der Krankheit nicht aus, wenn er auch die Bildung des Bilirubins in die *Kupffer*schen Sternzellen verlegt. Ein Beweis für die überragende Bedeutung der Milz ist ihm das Aufhören des Ikterus nach der Milzexstirpation. Wir haben davon schon gesprochen. *Morawitz* bestreitet zwar, daß das ein Beweis für die Bedeutung der Milz in der Pathogenese dieses Ikterus ist. Aber es ist dieser Effekt der Milzexstirpation doch ein Zeichen dafür, daß der Ikterus hämolytisch ist. Die Leber wird erst sekundär, aber, wie die Urobilinurie beweist, sicher auch geschädigt. Trotz der Milzexstirpation kann aber doch der Ikterus wiederkehren, also ist dieser Ikterus keine Milzerkrankung. Er ist vielmehr, wie *Naegeli* annimmt, eine konstitutionelle Anomalie der Erythrocyten, die zu erhöhtem Zerfall neigen. *Pel* erklärt unter Zustimmung von *Morawitz* das Fehlen der Bilirubinurie beim hämolytischen Ikterus durch den nicht erheblichen Grad der Bilirubinämie, die nicht die Nierenschwelle übersteigt, also nicht zur Ausscheidung des Bilirubins durch die Nieren führt.

Jede der Erklärungen der Bilirubinbildung beim hämolytischen Ikterus ist eine hypothetische. Es ist aber durchaus nicht unwahrscheinlich, daß trotz des Fehlens anatomischer Veränderungen in der Leber funktionelle Störungen bestehen, welche zu einer Störung der Gallenfarbstoffbildung und -ausscheidung führen. *Retzlaff* hält es für möglich, daß der Ikterus auf Resorption von Galle aus dem Darm zurückgeführt werden kann, was aber *Umber* nicht anerkennt. Ich habe mit *Lichtwitz* auch an die Möglichkeit gedacht, daß die gelbe Farbe gar nicht allein von Gallenfarbstoff herrührt, sondern daß auch andere Farbstoffe ähnlicher Art die ikterische (Bilirubin) Färbung uns vortäuschen, während Gallenfarbstoff gar nicht in erheblicher Menge gebildet wird. Es kann sich sehr gut um Zwischenstufen zwischen Hämoglobin und Bilirubin handeln, deren Existenz ja auch *Hijmans van den Bergh* hat nachweisen können. Daß für die gelbe Färbung bei der perniziösen Anämie noch andere Farbstoffe in Frage kommen, hat *Schottmüller* noch jüngst betont. Er glaubt, daß die gelbgrüne Färbung hier auch auf den Hämatingehalt des Serums zurückgeführt werden muß und hält es für richtig, von Xanthochromie und nicht von Ikterus zu sprechen, während *Thannhauser* den gelben Farbstoff nicht ausschließlich für Hämatin hält, sondern ihn identifiziert mit jenem von ihm und wie schon erwähnt auch von *F. Rosenthal* nach totaler Leberexstirpation gefundenen gelben Farbstoff, den er Xanthorubin nennt, das aber nicht vom Blutfarbstoff stammt. Aber zweifellos besteht auch eine Bilirubinvermehrung im Serum, die aus den zerfallenen roten Blutkörperchen stammt, also auch die Folge einer gesteigerten Hämolyse ist, die allerdings nicht auf einer gesteigerten Zerbrechlichkeit der roten Blutkörperchen beruht. Daß aber die Leber eine Rolle spielt, ist doch wohl erwiesen und so kann auch beim Ikterus der perniziösen Anämie neben dem gesteigerten Blutzerfall doch auch eine funktionelle Schädigung der Leber nicht ausgeschlossen werden, die ja auch sonst in der Pathologie der Erkrankung von Bedeutung ist. Beide Arten des Ikterus gehen in erster Linie wie auch verschiedene schon genannte Formen in der Gruppe der toxischen und infektiösen Gelbsucht aus von einer vermehrten Hämolyse, also einem Überangebot von zerfallenden roten Blutkörperchen.

Die gesteigerte Hämolyse ist, wie aus den Arbeiten von *F. Rosenthal, Melchior* und *Licht* hervorgeht, für den extrahepatischen Anteil der Bilirubinbildung von wesentlicher Bedeutung. Sie weisen auf den wichtigen Unterschied hin, der zwischen dem Hämoglobinikterus und der Gelbsucht bei Toluylendiamin- und Phenylhydrazinvergiftung besteht: Hämoglobininjektionen steigern die Gallenfarbstoffbildung des leberlosen Hundes, aber der toxische Blutzerfall bei der Vergiftung mit Toluylendiamin oder Phenylhydrazin steigert die Bilirubinbildung nicht. Hier geht auch keine Hämolyse, wie bei der Wasser- und Innenkörperhämolyse vor sich. Warum aber kommt es bei der Vergiftung mit den genannten ikterogenen Giften nicht zu einer Steigerung der anhepatocellulären Bilirubinbildung trotz der starken Blutzerstörung, also trotz des Überangebotes an Hämoglobin? Hier spielt die entscheidende Rolle die F o r m d e s B l u t u n t e r g a n g s. *Aschoff* hat darauf hingewiesen, daß beim Blutabbau im Reticuloendothel nicht nur morphologische Differenzen, sondern auch chemische Veränderungen der roten Blutkörperchen oder des Hämoglobins und seiner Derivate eine Rolle spielen. Nach *F. Rosenthal* und seinen Mitarbeitern ist es von wesentlicher Bedeutung, ob B l u t a u s l a u g u n g oder B l u t z e r t r ü m m e r u n g im Organismus vor sich geht. Wird Hämoglobin ausgelaugt, so wird Hämatoidin (Bilirubin) abgelagert. Werden die roten Blutkörperchen als Ganzes phagocytiert, so kommt es zum Hämosiderinniederschlag. So zeigten *Mann* und *Ernst,* daß nach der Durchblutung von Organen im Körper oder außerhalb des Körpers mit hämolytischem Blute in den abführenden Gefäßen Gallenpigment auftritt, die ausbleibt, wenn nicht hämolytische rote Blutkörperchen in die zuführenden Gefäße eingebracht werden. *Eppinger* und *Pribram* haben durch Injektion der sehr stark hämolytisch wirkenden Linolensäure zwar eine mächtige Hämoglobinurie und Hämoglobinämie, aber auch nach künstlicher Leberschädigung keine Bilirubinvermehrung in der Galle nachweisen können. Es ist also für die Bilirubinbildung von ausschlaggebender Bedeutung die Art und Weise, wie sich das Hämoglobin den bilirubinbildenden Zellen anbietet. Auch *Bock* hat schon darauf hingewiesen, daß dasselbe Gift in dem einen Falle nur Hämoglobinämie, im anderen Falle aber Bilirubinämie und Ikterus macht.

Die Bilirubinbildung außerhalb der Leber läuft nach *Rosenthal, Melchior* und *Licht* um so langsamer ab, je längere Zeit die roten Blutzellen zu ihrer Aufschließung beanspruchen. Die Injektion von lackfarbenem Blut läßt die längere Zeit beanspruchende Auslaugung der Erythrocyten in Wegfall kommen, daher rasche extrahepatische Bilirubinbildung bei Hämoglobininjektion. Müssen aber, wie bei der Vergiftung mit Phenylhydrazin oder Toluylendiamin, die Erythrocyten erst langsam aufgespalten werden, so bleibt die anhepatische Bilirubinbildung aus. Die Leber spaltet die Erythrocyten leichter und rascher und bildet daher leichter Bilirubin als das Reticuloendothelialsystem, das langsamer den Blutabbau vollzieht. So hat schon *Fischler* den Satz geprägt, daß die Leber Bilirubin bilden m u ß, aber der extrahepatische Gewebsapparat das nur unter ganz besonderen Umständen k a n n.

Bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, bei der Morchelvergiftung, beim Schwarzwasserfieber, beim Gasbrand geht eine schnelle Hämolyse vor sich. Hier kann daher ein stärkerer Anteil der extrahepatischen Bilirubinbildung an-

genommen werden. Dagegen beim Icterus haemolyticus, bei der perniziösen Anämie, bei den splenomegalischen Anämien geht der Blutübergang in Formen vor sich, die wir bei der Vergiftung mit Toluylendiamin oder Phenylhydrazin sehen. Hier besteht das Primat der hepatischen Gallenfarbstoffbildung.

So glauben *F. Rosenthal, Melchior* und *Licht* den verschieden starken Anteil der extrahepatischen Bilirubinbildung am Ikterus durch den verschiedenartigen Ablauf der hämolytischen Vorgänge zu erklären. Aber ich möchte daran erinnern, daß, wie schon erwähnt, *Bock* auch auf Schädigungen von Organzellen und auf humorale Umstellungen hinwies, die hier eine Bedeutung gewinnen können. Ich habe es bei der Bleivergiftung gesehen, daß ein stärkerer Ikterus bei schwerster toxischer Blutschädigung ausbleibt, andererseits aber bei weniger ausgeprägter Blutzerstörung auftreten kann. Wir müssen also daraus schließen, daß beim toxisch-infektiösen Ikterus mit diesem oder jenem Verlauf der Hämolyse der hämolytische Blutzerfall allein das Auftreten eines klinischen Ikterus nicht erklären kann, mag man selbst annehmen, daß ein mehr oder minder großer Teil des dabei gebildeten Gallenfarbstoffs außerhalb der Leberzellen entsteht.

Die wesentliche Frage bleibt auch hier immer, ob der Ikterus auch ohne Mitwirkung der Leberzellen entstehen kann.

III. Die Bilirubinreaktion nach Hijmans van den Bergh.

Wir haben bisher geschildert, wie zur Aufklärung der Pathogenese des Ikterus im wesentlichen tierexperimentelle Untersuchungen die Entscheidung bringen sollen. Es bleibt uns noch übrig, über eine klinische Untersuchungsmethode zu berichten, welche im Streite der divergierenden Meinungen eine sehr erhebliche Rolle spielt, das ist die Methode des Bilirubinnachweises von *Hijmans van den Bergh.* Sie sollte uns in die Lage versetzen, je nach dem Ausfalle der chemischen Untersuchung des Gallenfarbstoffs zu erkennen, ob es sich um einen anhepatocellulären oder hepatogenen Ikterus im Einzelfalle handelt.

Hijmans van den Bergh hatte zunächst gezeigt, daß zum Nachweis des Bilirubins im Blutserum die *Ehrlich-Pröscher*sche Diazoprobe ein außerordentlich scharfes Reagens ist, mit der noch kleinste Mengen von Bilirubin nachzuweisen sind. Galle, die aus der Gallenblase entnommen war, zeigte nur eine direkte Diazoreaktion, d. h. sie trat sofort nach Zusatz des Reagens auf. Eine Lösung von chemisch reinem Bilirubin aber gibt die Diazoreaktion erst nach Alkoholzusatz. Dieselbe indirekte oder verzögerte Diazoreaktion zeigte auch Bilirubin, das in Blutergüssen oder hämorrhagischen Exsudaten gebildet wird, also sicher anhepatisch ist. Bei der Prüfung der Sera von Ikteruskranken aber ergab es sich, daß alle Sera von Kranken mit sog. hämatogenen Ikterus (hämolytischer Ikterus, perniziöse Anämie, Herzfehler) eine verzögerte (indirekte), die Sera von Fällen mit Stauungsikterus aber immer eine prompte (direkte) Reaktion geben. Somit schien also klinisch eine Unterscheidung von Stauungsikterus und hämatogenem Ikterus ermöglicht. *Lepehne,* der diese Untersuchungen weiter führte, unterschied mit *Hijmans van den Bergh* die Begriffe des direkt reagierenden Stauungsbilirubins und des funktionellen dynamischen Bilirubins, das die indirekte Reaktion gibt. Das direkte Bilirubin rührt von einer Resorption der schon im Gallengangssystem befind-

lichen Galle her, der indirekte aber stammt nicht von Gallenstauung und -resorption, sondern wird an anderer Stelle — anhepatocellulär und nicht von den Leberparenchymzellen — gebildet.

Der Bilirubinnachweis im Serum nach *Hijmans van den Bergh* gestaltet sich folgendermaßen (nach *Umber*):

Zu einem Volumen klares Blutserum fügt man 2 Teile 96%igen Alkohol. Der Eiweißniederschlag wird abzentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit abpipettiert. Zu einem Teil der klaren alkoholischen Flüssigkeit fügt man den vierten Teil Diazoniumlösung. Ist Bilirubin vorhanden, so nimmt die alkoholische Flüssigkeit sogleich eine schön rote, etwas violett getönte Farbe an. Zur Anfertigung der jedesmal frisch zu bereitenden Diazoniumlösung hat *Hijmans van den Bergh* die *Ehrlich*sche Diazosulfonsäure verwendet: zu 25 cm^3 einer Mischung, welche pro 1 *l* 1 *g* Sulfanilsäure und 15 cm^3 Salzsäure enthält, fügt man $^3/_4$ cm^3 einer 0·5%igen Natriumnitritlösung. Diese Diazoniumlösung darf kein Übermaß von salpetriger Säure enthalten, d. h. sie darf mit Jodkaliumstärke keine direkte Blaufärbung ergeben. Tritt bei der Mischung der Diazoniumlösung mit dem Alkoholextrakt des Blutserums eine Trübung auf (durch Fettsäuregehalt), so wird diese durch Erwärmen oder besser durch Zusatz von 1 bis 2 Tropfen Äther bzw. $^1/_2$ Vol. Alkohol beseitigt. Um sicher zu sein, daß die Rotfärbung durch Bilirubin bedingt ist, fügt man einige Tropfen starker Salzsäure hinzu, dann tritt ein Farbenumschlag in Blau ein. Einer anderen Probe setzt man einen Tropfen konzentrierte Natronlauge zu, dann tritt blaugrüne Verfärbung auf. Die saure Lösung zeigt im Spektrum ein Absorptionsband bei 540—610 $\mu\mu$, die alkalische ein solches bei 550—630 $\mu\mu$. Zur Anstellung der Probe genügt $^1/_4$—$^1/_2$ cm^3 klares Serum, das durch Einstich in die Fingerbeere gewonnen wird. Die Oxydationsprodukte des Bilirubins (Biliverdin, Bilifuscin, Choletelin) ergeben diese Farbstoffprobe nicht.

Die direkte Bilirubinprobe zeigt sich im Blutserum o h n e A l k o h o l z u s a t z (zweckmäßig wird es mit 2 Vol. Wasser verdünnt) in höchstens 30 Sekunden. Tritt die Reaktion nicht oder sehr langsam ein, dann s e t z t m a n A l k o h o l h i n z u, alsdann setzt sofort eine Rotfärbung ein. Eine schätzungsweise Mengenbestimmung des vorhandenen Bilirubins geschieht im *Autenrieth*schen Kolorimeter durch Vergleich mit einer Ferrirhodanidlösung und Äther von 1 : 32.000. Diese Färbung entspricht der einer Azobilirubinlösung von 1 : 200.000.

Die Anfertigung dieser Vergleichslösung ist bei *Umber* (Erkrankungen der Leber u. s. w., S. 44/45) ausführlich angegeben, ebenso die Berechnung der Bilirubinmenge im Serum. Da die qualitative Bestimmung nach *Hijmans van den Bergh* Fehlerquellen enthält, empfiehlt *Umber* die Bestimmung nach *Thannhauser* und *Andersen*, die ich hier nicht ausführlich beschreiben will. Ich verweise auf die Originalarbeit bzw. auf die Darstellung von *Umber*.

Worauf die verschiedene Reaktion des Bilirubins, die prompte und die verzögerte, zurückzuführen ist, ist sehr verschieden beantwortet worden.

van den Bergh meinte und ihm schließt sich *Lubarsch* an, daß in den direkt reagierenden Seren die gleichen Stoffe vorhanden sind, welche in der Galle die direkte Reaktion verursachen, während in den Seren mit indirekter Reaktion diese

Stoffe fehlen. Nach *Feigl* und *Querner*, ebenso nach *F. Rosenthal* und *Holzer* und *Piotrowsky* kommt die indirekte Reaktion dadurch zu stande, daß im Serum Eiweiß- oder Lipoidstoffe, an die das Bilirubin gebunden ist, die Reaktion maskieren. Aber *Rosenthal* und *Meier* ließen diese Erklärung als nicht erwiesen wieder fallen. *Thannhauser* nahm eine wechselnde Teilchengröße des kolloidal gelösten Bilirubins an, durch welche ein verschiedener Lösungszustand bedingt wird. Aber er läßt auch die Möglichkeit zu, daß beide Bilirubine verschiedene Substanzen sind. Auch nach *Leschke* sollen sich nach Ultrafiltration unter hohem Druck durch dünne Kolloidmembranen Unterschiede in der Teilchengröße des direkten und indirekten Bilirubins nachweisen lassen. *Hoover* und *Blankenhorn* ebenso *Brulé, Garban* und *Weissmann* sahen bei der Ultrafiltration ebenfalls, daß die Teilchengröße des direkten Bilirubins kleiner ist als die des indirekten. Dagegen ist nach *Forrai* und *Sivo* das an sich ultrafiltrierbare Bilirubin weder aus Seren mit direkter noch indirekter Reaktion ultrafiltrierbar, diese Filtration kommt vielmehr erst durch Zusatz von Coffein zu stande. Nach *Levi-Crailsheim* wird die indirekte Reaktion durch eine Kuppelung des Bilirubins an Eiweißkörper bedingt. Beim Passieren der Leber soll der Farbstoff vom Eiweiß befreit werden und dann die direkte Reaktion geben. *E. Adler* und *L. Strauss* fanden eine Abhängigkeit des Ausfalls der Reaktion von den Kolloiden des Serums und dessen Verteilung. Nach Entfernung der Globulinfraktion gibt das Serum statt der vorher verzögerten nunmehr eine direkte Reaktion. Auf der anderen Seite verzögert der Zusatz von Globulin den Ablauf der Reaktion. Je niedriger der Globulingehalt, desto schneller verläuft die Bilirubinreaktion des Serums. Der Globulingehalt des Serums bestimmt also, ob die Reaktion prompt oder verzögert verläuft. Entscheidend sind dabei die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Globulins, ihre im Vergleich zum Serum niedrigere Dispersität und damit ihre höhere Viskosität und größerer Quellungsdruck. Alle Eingriffe, die den Quellungsdruck und die Viskosität des Serums vermindern (Hinzufügen von Alkohol oder von Stoffen, die nach *Ellinger* den Quellungsdruck herabsetzen, wie Coffein, Harnstoff, Novasurol, gallensaure Salze) beschleunigen die Diazoreaktion im Serum. Dagegen verzögert der Zusatz von Gummi oder Cholesterin durch Erhöhung des Quellungsdruckes die Reaktion. Nach intravenöser Injektion von Novasurol ließ sich denn auch eine vorher indirekte Reaktion in eine direkte umwandeln. Nach *McNee* ist das direkte Bilirubin im Serum an Alkali, das indirekte an Eiweißstoffe gebunden. *Hall* findet den Ablauf der Reaktion abhängig vom Gehalt des Serums an Gallensäuren, die das Bilirubin aus seiner Verbindung mit den Eiweißstoffen lösen. So hängt der Ausfall der Reaktion, ob prompt oder verzögert, von der Absonderung der Gallensäuren durch die Leberzellen ab. *Collinson* und *Fowweather* und ebenso *Grunenberg* behaupten ebenfalls, daß das direkte Bilirubin an Alkali gebunden ist, das indirekte aber ist alkalifrei. Es ist das direkte Bilirubin eine Ammoniakverbindung, die in der Leber zu stande kommt, das indirekte aber wird als reiner Körper in den Reticuloendothelien ohne Alkalikuppelung gebildet. *Brulé, Garban* und *Weissmann* finden den Ablauf der Bilirubinreaktion abhängig von der Stärke der Cholämie, während *Fiessinger* und *Cavléran* keine Abhängigkeit von Bilirubinreaktion und Cholämie beobachten konnten. Dagegen betont wieder *Barchi*, daß

die Schnelligkeit des Verlaufs der Reaktion vollkommen abhängig ist von der Intensität des Ikterus und auch *Biondi* sieht die direkte Reaktion als abhängig vom Grade der Bilirubinämie an. *Weltmann* und *Hückel* bestreiten, daß die Ausfällung der Globuline die indirekte Reaktion des Serums beeinflusse und behaupten, daß die Adsorbierbarkeit des Bilirubins von seiner Natur, ob direkt oder indirekt, vollkommen unabhängig ist. Die quantitativen Verhältnisse bestimmen keineswegs die Art der Reaktion, die Existenz des direkten und indirekten Bilirubins halten sie für erwiesen. *Thannhauser* und *Andersen* haben festgestellt, daß bei stärkerem Nitritgehalt des Diazoreagens der Ablauf der Reaktion wesentlich beschleunigt wird. Da außerdem die direkte Reaktion nach längerem Stehenlassen des Serums in die indirekte Reaktion übergeht, haben *Thannhauser* und *Andersen* eine Unterscheidung der Genese des Bilirubins je nach seiner Reaktion abgelehnt.

Weltmann und *Hückel* fanden nun, daß der Nitritzusatz im Alkohol gegenüber einer rein wässerigen Lösung wesentlich die Rotfärbung bei der Diazoreaktion beschleunigt, ebenso eine Reihe anderer Substanzen, vor allem das Coffein, das ja auch im Serum die indirekte Bilirubinreaktion beschleunigt. Aber diese Beschleunigung des Reaktionsverlaufs ist nicht auf das Coffein, sondern auf den Benzoebestandteil des verwendeten Coffeinsalzes zurückzuführen, das Benzoat und der Alkohol beschleunigen die Reaktion auch im wässerigen Milieu, also nicht nur im Serum. Dem Benzoat kommen Puffereigenschaften auf die in der Diazoniumlösung zur Wirkung kommende Salzsäure zu, dadurch verstärkt sich noch der beschleunigende Einfluß des Benzoats auf die Diazokuppelung. Auch der Alkohol dämpft die Salzsäurewirkung und so erklären *Weltmann* und *Hückel* die fördernde Wirkung des stärkeren Nitritgehaltes im Diazoreagens nicht durch die Einflußnahme auf das kolloidale Geschehen, sondern lediglich durch die Dissoziierung der salpetrigen Säure auf Kosten der Salzsäure. Dennoch aber kommt bei exquisit hoher Adsorbierbarkeit des Bilirubins an das Serumeiweiß eine gewisse Einflußnahme auf den Ablauf der Diazoreaktion zu stande. Beim abklingenden Ikterus, wo eine verzögerte Reaktion beobachtet wird, zeigt sich eine innige Anlagerung des Bilirubins an das Eiweiß, wenn auch an der Natur des mechanisch bedingten Ikterus hier kein Zweifel bestehen kann. *Weltmann* und *Hückel* schließen aus ihren vielfachen Versuchen, daß die direkte und indirekte Reaktion in der Hauptsache auf differente Eigenschaften der Bilirubine und nicht auf differente Serumeigenschaften zurückzuführen ist. Das indirekte Bilirubin zeigt eine träge Kuppelungsreaktion, hat einen größeren Nitritbedarf zum Zustandekommen der maximalen Kuppelung und ist durch seine Empfindlichkeit gegenüber Salzsäure gekennzeichnet. Dagegen wirkt eine kleine Menge Salzsäure auf das prompt kuppelnde, wenig Nitrit beanspruchende, direkte Bilirubin dem Anscheine nach eher fördernd als hemmend. Zur Differenzierung des Bilirubins beim abklingenden Ikterus ist mit Rücksicht auf die Störung der Diazokuppelung durch die Adsorption des Bilirubins an das Serumeiweiß die Prüfung der Säureempfindlichkeit notwendig.

Darnach handelt es sich bei direktem und indirektem Bilirubin also um zwei verschieden säureempfindliche Körper. Da aber doch die Bindung an Eiweiß einen auch von *Weltmann* und *Hückel* festgestellten Einfluß auf den Ablauf der

nach den bisherigen Methoden geprüften Bilirubinreaktion im Serum hat, müßten alle Rückschlüsse auf die verschiedene Herkunft beider Bilirubine je nach Ausfall der Reaktion von neuem nachgeprüft werden.

Vielleicht lassen sich so alle die Widersprüche und Unstimmigkeiten, denen wir in der Literatur begegnen, aus der Welt schaffen.

Weltmann und *Hückel* weisen auf die verzögerte Reaktion des Bilirubins bei abklingendem mechanischen Ikterus hin, während anderseits stärkere Grade des Blutzerfallsikterus gegen alle Erwartung zur Entstehung einer direkteren bzw. direkten Diazoreaktion führen. Sehen wir die Literatur durch, so finden wir vielfach sowohl im Experiment wie am Krankenbett einen Reaktionsverlauf, der mit der angenommenen Entstehungsart des Bilirubins nur schwer in Einklang zu bringen ist; für diese Differenzen müßte dann also auch nach *Weltmann* und *Hückel* doch eine veränderte Beschaffenheit des Serums angeschuldigt werden.

Im normalen Serum findet man nur indirekt reagierendes Bilirubin in einer Verdünnung von etwa 1 : 200 000. Diesen Wert bezeichnen wir als Bilirubineinheit. Nach *Heyd, Killian* und *Klemperer* gibt das normalerweise im Blut gebildete Bilirubin immer eine indirekte Reaktion. Leichte Steigerung dieses Wertes geht nach *Isaac* auf eine gewisse Undichtigkeit der Leber zurück, ohne daß es sich um krankhafte Erscheinungen zu handeln braucht. Diese Bilirubinanämie ist also noch physiologisch und ist der Ausdruck einer wenn auch noch geringen Funktionsstörung der Leber. Dafür spricht auch, daß nach *Meyer* und *Knüpfer* sowie nach *Meyer* und *Heinel* nach 24stündigem Hungern der Bilirubingehalt des Serums um 20—200% steigen kann infolge der Schädigung der Leber durch Nahrungsentziehung. Die physiologische Bilirubinvermehrung im Blute kann nach *Isaac* auch auf eine vermehrte Resorption aus dem Darm zurückgeführt werden, die ja besonders von *Retzlaff* vertreten wird. *Retzlaff* nimmt auf Grund seiner Tierexperimente an, daß das Bilirubin auf dem Wege durch die Lymphgefäße des Mesenteriums und des Ductus thoracicus direkt in das Blut gelangt. Er fand dabei eine Vermehrung des indirekten, nicht des direkten Bilirubins. *Aschoff* wendet ein, daß während der Verdauung keine Resorption von Bilirubin stattfindet. Denn schon 2—5 Stunden nach der Nahrungsaufnahme sinkt nach *Meyer* und *Knüpfer* der Bilirubingehalt des Blutes. Dieses Absinken des Bilirubins im Blute erklären sie mit Recht, wie *Aschoff* meint, durch vermehrte Sekretion des physiologischerweise gebildeten Bilirubins durch die Leber. So kommt nach *Aschoff* auch die Hungerbilirubinämie zu stande. Bei mangelnder Verdauung steigt der Druck im Gallengangsystem, die Sekretion der Leber verlangsamt sich, das außerhalb der Leber physiologisch gebildete Bilirubin nimmt also im Blute zu. Da aber nach *Retzlaff* das nach der Resorption aus dem Darm in das Blut übergegangene Bilirubin eine verzögerte Reaktion gibt, so muß also das im Darm befindliche Bilirubin des Gallenblasensekrets, das doch immer die direkte Reaktion gibt, wieder in die Form des verzögerten Bilirubins umgewandelt worden sein. Das ist um so merkwürdiger, als sonst das Bilirubin nach der Resorption aus den Gallenwegen nur die direkte Reaktion gibt. Man müßte also annehmen, daß, wenn *Retzlaffs* Beobachtungen richtig wären, auch das nach Unterbindung der Gallengänge zuerst im Blute auftretende verzögert reagierende Bilirubin aus den Gallenwegen stammt. Aber diese Deutung ist nach *Aschoff* nicht zulässig, weil

auch nach Entfernung der Leber im Blute der verzögert reagierende Farbstoff in ganz der gleichen Weise auftritt. Es muß also angenommen werden, daß nur prompt reagierendes Bilirubin aus den Gallenwegen resorbiert wird. Aber *Retzlaff* betont, wie *Aschoff* bemerkt, mit Recht, daß bei der Resorption durch die Darmwand andere Möglichkeiten bestehen als bei der Resorption in den Gallenwegen. Es wäre also durchaus möglich, daß die physiologische indirekte Bilirubinämie und also auch ihre Steigerung zu pathologischen Graden in der Tat durch Resorption von Bilirubin aus dem Darm zu stande kommt. Auch *Isaac* läßt diese Möglichkeit zu, während *Blankenhorn* behauptet, daß das im Ductus thoracicus gefundene Bilirubin nicht vom Darm her resorbiert, sondern direkt aus der Leber in den Lymphstrom gelangt. Die physiologische Bilirubinämie geht selten über mehr als 1·5 Einheiten hinaus. Dauernde Erhöhung bis zu 4 Einheiten ist als pathologisch anzusehen und zeigt sich bei einer Reihe von Leberkrankheiten bzw. Leberfunktionsstörungen, ohne daß aber Ikterus dabei aufzutreten braucht. *Lepehne* hat das als latenten Ikterus bezeichnet.

Der latente Ikterus, also die pathologische Steigerung der Bilirubinämie bis zu 4 Einheiten, findet sich nach *Isaacs* Zusammenstellung zu Beginn eines Obstruktionsikterus oder des sog. katarrhalischen Ikterus und anderer hepatischer Ikterusformen, bevor die Gelbfärbung der Gewebe in die Erscheinung tritt, ferner bei Stauungsleber, Lebercirrhose, Cholelithiasis, Lebertumoren und Infektionskrankheiten und bei einer Reihe von Blutkrankheiten.

Bei Cholelithiasis findet sich nach *Lepehne* und *Meulengracht* meist kein latenter Ikterus, dagegen beobachteten *Feigl* und *Querner* eine erhöhte Bilirubinämie in 67%. Nach *Umber* besteht bei Fehlen von cholangitischen Prozessen, also bei der unkomplizierten Cholelithiasis, keine Bilirubinämie. Im Anfall werden nach *Isaac* 1—3 Einheiten gefunden, dagegen im Intervall in 70% normale Werte (*van den Bergh, Meulengracht, Feigl-Querner, Botzian, Lepehne, L. Strauss, Retzlaff, Hetenyi* u. a.). Bei Bauchkoliken kann also erhöhter Bilirubingehalt des Serums die Diagnose Gallensteinkolik sichern. Nach *L. Strauss* spricht erhöhter Bilirubingehalt gegen Ulcus ventriculi, während *Hadlich* und *Westphal* allerdings bei Ulcus duodeni manchmal erhöhte Bilirubinwerte im Serum beobachteten. Bei der Stauungsleber findet sich stets Hyperbilinämie, ebenso bei den übrigen Leberkrankheiten außer Lebertumoren (*Umber*). Auch sonst beobachten wir eine Vermehrung des Bilirubins im Serum bei allen mit feineren oder gröberen Schädigungen der Leber einhergehenden Erkrankungen, in erster Linie bei Infektionskrankheiten, ferner bei der Gravidität (in 30—50%), bei Neugeborenen, wo nach *Yllpö* zunächst eine Bilirubinämie auftritt, aus der dann der Icterus neonatorum entsteht. *van den Bergh* hat dann die Hyperbilirubinämie bei hämolytischem Ikterus und perniziöser Anämie (*Feigl* und *Querner, Lepehne*) als differentialdiagnostisch ausschlaggebend gegenüber sekundären Anämien beschrieben. *Umber* bestätigt den Wert dieser Beobachtung. Polycythämie zeigt manchmal Bilirubinvermehrung, Leukämie dann, wenn leukämische Veränderungen in der Leber vorhanden sind (*Retzlaff*). Bei einer großen Reihe von Bleikranken habe ich ebenso wie *Gelman* eine deutliche Vermehrung des Bilirubinspiegels im Serum feststellen können. Immer handelt es sich um indirektes Bilirubin.

Übersteigt die Bilirubinämie 4 Einheiten, so kommt es zum Ikterus. Hierbei spielt auch die Durchlässigkeit der Gefäßendothelien eine Rolle, die im Einzelfalle verschieden groß ist. *Umber* und *Rosenberg* haben einen regionären Ikterus beschrieben, der nur an einzelnen Körperregionen auftritt, also wohl auf Verschiedenheiten der Gefäßdurchlässigkeit und der Gewebsaffinität zum Farbstoff selbst bei demselben Individuum beruht. Es ist ja auch bekannt, wie groß die Affinität der Skleren zum Bilirubin ist. Hier manifestiert sich die Gelbfärbung ja in besonders eindeutigem Grade.

Über das Verhalten der Bilirubinreaktion bei den verschiedenen Formen des Ikterus liegen nun eine Reihe von Mitteilungen vor.

Umber unterscheidet, wie wir gesehen haben, klinisch 2 Gruppen des Ikterus, den mechanisch bedingten cholämischen Ikterus, der die direkte Reaktion zeigt, und den hämolytischen Ikterus mit indirekter Bilirubinämie. Zu dieser 2. Gruppe zählt er lediglich den hämolytischen Ikterus vom Typus *Minkowski-Chauffard* und die Gelbsucht der perniziösen Anämie. Die 1. Gruppe aber umfaßt alle Formen des mechanischen, des infektiösen und des toxischen Ikterus.

Würden wir nach dieser Einteilung *Umbers* die verschiedenen Formen des Ikterus zu trennen suchen, so wären wir nicht selten in großer Verlegenheit. Denn es fällt die Reaktion keineswegs immer in der einen Gruppe so oder so aus, und es gibt auch bei demselben Ikterus einen ganz verschiedenen Verlauf der Bilirubinreaktion.

Schon in seinen ersten Arbeiten hat *Lepehne* angegeben, daß nach totalem Gallenverschluß durch Choledochusunterbindung beim Kaninchen ein ganz verschiedener Ausfall der Reaktion beobachtet wird, u. zw. fand er einmal zweiphasig prompte, zweimal, wie zu erwarten war, eine prompte Reaktion, aber in einem vierten Falle eine zweiphasig verzögerte Reaktion trotz stärkster Gallenstauung. Auch *Retzlaff* und ebenso *Kodama* sahen zunächst nach der Choledochusunterbindung eine indirekte, erst später eine direkte Reaktion, deren Erklärung durch *Retzlaff* (Resorption vom Darm) ich schon mitgeteilt habe. *Aschoff-Kodama* machen darauf aufmerksam, daß die direkte Reaktion erst dann auftritt, wenn sich die ersten Zeichen der Leberschädigung zeigen. Diese direkte Reaktion verdeckt nach *Aschoff* die verzögerte Reaktion, so daß es keineswegs erlaubt ist, aus dem alleinigen Nachweis des direkten Bilirubins lediglich auf Gallenstauung zu schließen, denn der aus dem Blute stammende Anteil des (verzögerten, funktionellen) Bilirubins wird eben nur unsichtbar gemacht. *Isaac* gibt auf Grund einer Zusammenstellung von *Lepehne* an, daß sich beim mechanischen Stauungsikterus eine direkte Reaktion findet. Aber in leichteren Fällen und zu Beginn und bei Ablauf dieses Ikterus ist auch eine verzögerte oder zweiphasige Reaktion vorhanden. Man sieht also, daß nicht einmal beim Stauungsikterus aus dem Ausfall der Direktion immer ein zwingender Schluß auf eine hepatogene Bildung des Gallenfarbstoffs herzuleiten ist, wenn wir den Ablauf der Reaktion als das Kriterium für die Herkunft des Bilirubins tatsächlich ansehen müßten.

Nach *Isaac* läßt sich auf Grund der Zusammenstellung von *Lepehne* beim katarrhalischen Ikterus, beim Ikterus der Lues und nach Salvarsanschädigung, ferner bei der akuten gelben Laberatrophie, bei der Phosphor- und Chloroform-

vergiftung (*Rosenthal-Meier*), bei Cholangitis, bei der Sepsis (*Blum*), bei Lebertumoren und schwerer Stauungsleber eine direkte Bilirubinreaktion nachweisen. *Schiff* und *Eliasberg* haben nun eine große Zahl von infektiösem Ikterus bei Kindern beschrieben, bei denen das klinische Bild immer das nämliche war. Während aber die Bilirubinreaktion bei den Kranken in den ersten Monaten ausnahmslos eine indirekte war, zeigten später alle Kranken ebenso ausnahmslos eine direkte prompte Reaktion. Sie haben sich die Frage vorgelegt, ob es möglich ist, daß bei sicherem Stauungsikterus doch eine indirekte Reaktion vorkommt. Sie fanden in der Tat bei einem 7 Monate alten Säugling mit schwerem Ikterus durch congenitalen Verschluß der großen Gallenwege eine negative direkte Reaktion, dagegen eine indirekte Reaktion von 1 : 11.000. Es muß also nach *Schiff* und *Eliasberg* die Annahme, daß das direkte Bilirubin für den Stauungsikterus, das indirekte aber für den hämolytischen Ikterus charakteristisch ist, fallen gelassen werden. Beim cyanotischen Ikterus von Herzkranken findet *Lepehne* einmal direkte, das andere Mal aber indirekte Reaktion zu Beginn der Erkrankung; bei Ausbildung eines sichtbaren Ikterus fand *Hijmans van den Bergh* eine prompte Reaktion, was aber *Lepehne* nicht bestätigt. Bei Ikterus nach croupöser Pneumonie ist nach *Lepehne* und *Feigl* und *Querner* die Reaktion zuerst indirekt, bei Ausbildung stärkerer Grade aber prompt.

Bei allen Formen des Ikterus, die nach *Lepehnes* oben erwähnter Zusammenstellung (*Isaac*) die direkte Reaktion im Serum zeigen, tritt bei leichteren Formen und bei der Abheilung auch eine verzögerte Bilirubinreaktion in die Erscheinung. Anderseits ist beim hämolytischen Ikterus (*Minkowski-Chauffard*) zur Zeit der Krise und nach Splenektomie eine direkte prompte Diazoreaktion nachzuweisen (*Feigl* und *Querner, Botzian*). Der Typus des toxischen Ikterus ist die Toluylendiamingelbsucht. Hier sollten wir gleich der Phosphor-Chloroform-Vergiftung, die nach *Lepehnes* Zusammenstellung die direkte Reaktion gibt, also auch direktes Bilirubin vermuten. *Lepehne* gibt an, daß schon am ersten Tage, noch bevor Bilirubinurie oder Blutzerfall sichtbar wird, direktes, also Stauungsbilirubin im Serum nachzuweisen ist. In einem Falle aber sah er einen zweiphasigen Verlauf, bei dem der prompte und verzögerte Anteil gleich stark vertreten war. In einem weiteren Falle fand er an 4 Tagen nach subcutaner viermaliger Injektion jedesmal prompte Reaktion, 2 Tage nach der letzten Einspritzung aber verzögertes Bilirubin. *Hiyeda* beobachtete nach *Ohno* beim Toluylendiaminikterus von Anfang an direktes Bilirubin, erst im abklingenden Stadium verzögerte Reaktion, ganz ebenso wie beim experimentellen Stauungsikterus. Es ist also der Ikterus bei toxischer Gelbsucht durch ein exquisites Blutgift doch immer durch direktes Stauungsbilirubin bedingt. Daß bei der Toluylendiaminvergiftung die anfänglich beobachtete indirekte Reaktion (*Kodama*) ein Irrtum ist, haben wir schon mehrfach erwähnt. Sehr interessant erscheint mir das Verhalten der Bilirubinreaktion bei der durch Bleischädigung hervorgerufenen Gelbsucht, die ich an einem großen Material studieren konnte. Zunächst fällt auf, daß die Blutschädigung durch Blei überhaupt keinen Grund zum Auftreten einer Bilirubinämie oder gar eines Ikterus abgibt, obwohl man das hätte erwarten müssen. Eine große Gruppe von Kranken mit schweren Blutschädigungen bis 50% Hämoglobin und 3·2 Millionen Erythrocyten zeigt normale Werte des Bilirubins

(indirekt) im Serum. Dann aber fanden wir bei einer zweiten Gruppe trotz wenig erheblicher Blutzerstörung, bei fast normalen Hämoglobinwerten und 4·5 Millionen Erythrocyten, einen mehr oder weniger hohen Grad von Bilirubinämie, immer ohne Bilirubinurie aber mit ikterischer Färbung der Haut und regelmäßiger erheblicher Vermehrung von indirektem Bilirubin im Serum bis zu 4 Bilirubineinheiten. Weiter gibt es eine klinisch als katarrhalischer Ikterus imponierende Form der Gelbsucht mit zweiphasig verzögerter Reaktion, beide Phasen von annähernd gleicher Stärke, die zeitweilig auf der Höhe der Krankheit nur direkt, im Ablauf aber auch nur indirekt ausfallen kann. Endlich sah ich Fälle mit schwerster Zerstörung des Leberparenchyms, eine akute gelbe Leberatrophie mit intensivem Ikterus. Es kann hier also kaum die Bilirubinbildung und der Ikterus von der Hämolyse abhängig sein, ebensowenig wie beim Toluylendiaminikterus. Ich habe vielmehr den Eindruck, daß der Ausfall der Reaktion in den meisten Fällen mehr von der Intensität des Ikterus als von der Bildungsstätte des Bilirubins abhängig ist. Es entfällt jeder zwingende Grund, das Auftreten von verzögerter oder direkter Reaktion im Serum abhängig zu machen von der Bildung des Gallenfarbstoffs an verschiedenen Bildungsstätten bei Vorliegen der gleichen Schädigung und ohne jeden Zusammenhang mit der Blutschädigung, wie wir es bei der Bleivergiftung sehen. So ist schon *Retzlaff* auf Grund seiner eigenen Experimente, bei denen er den Übergang der indirekten in das direkte Bilirubin beobachtete, dazu gekommen, einen Schluß auf die Art des Ikterus lediglich auf Grund des Ausfalls der Reaktion abzulehnen. In der Tat ist ja auch in den beiden Gruppen der Einteilung von *Umber* der Ausfall der Bilirubinreaktion keineswegs ein konstanter. Auch *Solito* kommt zu dem gleichen Schlusse. Der Ausfall der Reaktion verlief in einem Falle von mechanischem Ikterus indirekt, umgekehrt bei 2 Fällen von hämolytischem Ikterus direkt. *Bardi* sah bei toxischem und infektiösem Ikterus bald direktes, bald indirektes Bilirubin, je nach der Intensität des Ikterus, ganz ähnlich wie ich es bei der Bleivergiftung beobachtet habe.

Auch *Favilli* beobachtete sowohl bei toxischem (Toluylendiamin-) Ikterus wie beim Ikterus durch Choledochusunterbindung einen graduellen Übergang von indirekter Reaktion zu direkter. Aber selbst nach *Mann* und seinen Mitarbeitern beweist die direkte Reaktion keineswegs, daß das Bilirubin aus den Leberzellen stammt. Auch nach totaler Leberexstirpation war die Reaktion des Bilirubins manchmal zweiphasig verzögert, mitunter sogar nur direkt, obwohl doch hier die Produktion eines Leberzellenbilirubins ausgeschlossen ist. *Isaac* kommt daher zu dem Schlusse, daß der wechselnde Ausfall der Reaktion ganz allein durch Differenzen in der Zusammensetzung des Serums bedingt ist, nicht durch die Bildungsstätte des Bilirubins. Die verzögerte Reaktion läßt auch *Mann* lediglich abhängig sein von der Bindung des Bilirubins an Serumprotein oder Lipoide und die direkte Bilirubinreaktion beim Stauungsikterus wird bedingt durch Retention von Stoffen im Blut, welche die Bindung des Bilirubins im Serum stören. Wir haben gesehen, daß auch *Weltmann* und *Hückel* die Bindung des Bilirubins im Serum als wichtig für den Reaktionsablauf anerkennen, obwohl sie eine chemische Differenz beider Arten des Bilirubins behaupten. Diese Veränderungen des Serums sind, wie *Isaac* ausführt, auf Störungen der Leber

zurückzuführen. Die kolloidchemischen Veränderungen des Serums, die namentlich *Strauss* und *Adler* beschrieben, sind abhängig von Funktionsstörungen der Leber und zeigen an, daß, abgesehen von den Funktionsstörungen der Gallenfarbstoffausscheidung, noch andere tiefergehende, in das Gebiet des Eiweißstoffwechsels eingreifende Alterationen der Lebertätigkeit vorhanden sind. Je schwerer diese Störung, desto ausgesprochener sind die Veränderungen der Kolloidstabilität des Blutserums. So zeigt die direkte Reaktion also noch andere Störungen der Leberfunktion an. Da diese nicht immer von gleicher Schwere sind, werden die verschiedenen Modifikationen im Reaktionsablauf nicht nur bei verschiedenen Fällen, sondern auch im Decursus einer einzelnen Krankheit erklärlich. So können, wie auch *Isaac* betont, in demselben Falle von Icterus catarrhalis oder von Leberstauung alle Stadien der beiden Verlaufsarten der Reaktion beobachtet werden, entsprechend der Besserung oder Verschlechterung der zur Kolloidstabilität des Serums in Beziehung stehenden Leberfunktion. Im Gegensatz dazu besagt die indirekte Reaktion beim hämolytischen Ikterus, der perniziösen Anämie und des Icterus neonatorum nur, daß die kolloidale Zusammensetzung des Serums nicht geändert ist, also eine Alteration der Leberfunktion in diesem Sinne nicht vorliegt. Im übrigen haben wir aber gesehen, daß selbst beim hämolytischen Ikterus zur Zeit der Krise oder nach Milzexstirpation eine direkte Reaktion möglich ist. *Mann* führt, wie wir erwähnten, die direkte Reaktion beim Stauungsikterus ebenfalls auf die Retention von Stoffen im Blute zurück, welche die Bindung des Bilirubins im Serum an Proteine oder Lipoide stören; das stimmt durchaus zu der Rolle, welche *Isaac* bei der Entstehung der verschiedenen Arten der Reaktion der Leber zuweist. So viel also geht aus allen diesen Darlegungen mit Sicherheit hervor, daß der Ablauf der Bilirubinreaktion im Serum unter keinen Umständen so konstant ist, daß die verschiedenen Formen des Ikterus durch sie in ihrer Pathogenese eindeutig bestimmt werden.

IV. Schlußbetrachtung.

Wenn wir also zum Ausgangspunkte unserer Fragestellung zurückkehren, so sehen wir, daß unter ganz schweren pathologischen Bedingungen eine extrahepatische Bildung des Gallenfarbstoffs möglich ist. Ob aber im normalen Stoffwechsel diese anhepatische Bilirubinbildung eine Rolle spielt, ist mehr wie zweifelhaft und kann keineswegs mit Sicherheit behauptet werden. Beim Ikterus sind mehr oder weniger schwere Veränderungen des Organismus vorauszusetzen. Welche Rolle spielt hier eine extrahepatische Gallenfarbstoffbildung? Daß die Hämolyse, abgesehen von der Lieferung einer größeren Materialmenge, aus der Gallenfarbstoff gebildet werden kann, bei der Ikterusgenese eine ausschlaggebende Rolle spielt, ohne Mitwirkung anderer Faktoren, das läßt sich, wie ich besonders am Beispiel der Bleivergiftung gezeigt habe, mit großer Wahrscheinlichkeit ablehnen. Wo aber haben wir diese anderen Faktoren zu suchen?

Ohno hat ganz richtig bemerkt, daß Art der Gallenfarbstoffbildung und Genese des Ikterus durchaus nicht dasselbe Problem bedeuten und auch *Aschoff* hat das früher wenigstens anerkannt. *Ohno* kommt zu dem Schlusse, daß für das Zustandekommen der Gelbsucht zweifellos die Leber eine wichtige Rolle

spielt. Erkennt man die Lehre von der anhepatocellulären Gallenfarbstoffbildung an, so muß man nach *Ohno* erwarten, daß eine Gelbsucht auch auftreten kann lediglich durch gesteigerte Hämolyse. Aber hier sieht man durchaus keinen hohen Grad von Gelbsucht. Es liegt, sagt *Ohno*, der Gedanke nahe, daß ein infolge von Überproduktion vermehrter Gallenfarbstoff durch entsprechende funktionelle Überausscheidung physiologisch reguliert wird, ohne irgendeine erhebliche Bilirubinämie zu hinterlassen, wenn nur die Leberzellen unversehrt sind. Zu diesem Standpunkte möchte auch ich mich bekennen. Ich habe bei Bleikranken gesehen, daß der Grad der Gelbsucht lediglich abhängig ist nicht vom Grade der Hämolyse, sondern von dem mehr oder minder hohen Grade der Beteiligung der Leber an der Schädigung. Von Anfang an sehe ich bei der Bleivergiftung auch bei stärkster Hämolyse Ausbleiben eines erheblichen Grades von Gelbsucht. Erst bei deutlicher Beteiligung der Leber durch die Giftwirkung des Bleis auf die Leberzellen und nach *Ohno* und *Hiyeda* wohl primär auf die Gallencapillaren tritt Ikterus auf, selbst wenn der Grad der Hämolyse keineswegs ein sehr großer ist. So schließe ich mich durchaus *Ohno* an, der zwar annimmt, daß eine mäßige Hyperbilirubinämie ohne Bilirubinurie auch ohne Mitwirkung der Leberzellen möglich ist, daß aber eine etwas auffallende Gelbsucht klinisch nur infolge von mehr oder weniger funktionell oder morphologisch nachweisbarer Leberzellenschädigung sich einzustellen vermag. Auch bei solchen Zuständen, wo wir einen stärkeren Grad von Gallenfarbstoffbildung außerhalb der Leber anerkennen, wie bei toxisch-infektiösem Blutzerfall, insbesondere beim hämolytischen Ikterus oder der perniziösen Anämie, hängt das Zustandekommen eines echten Ikterus lediglich von der Mitwirkung der Leber bzw. von der Funktionstüchtigkeit der Parenchymzellen ab. Der Ikterus nach vollkommener Entfernung der Leber kommt unter Bedingungen zu stande, die einen Vergleich mit den Vorgängen beim Lebenden selbst mit schwersten Leberveränderungen überhaupt nicht zulassen. Auch ist es zweifelhaft, ob die gelbe Färbung als Ikterus bezeichnet werden kann, da ja auch andere gelbe Farbstoffe gebildet werden. So kommen wir zu der Überzeugung, daß zwar die Möglichkeit einer Gallenfarbstoffbildung ohne Leberzellen unter abnormen Bedingungen erwiesen ist, daß aber beim lebenden Organismus selbst unter erheblichen pathologischen Bedingungen das klinische Bild des Ikterus nur bei Beteiligung der Leberzellen entstehen kann, mag es sich dabei um die Bildung oder um die Ausscheidung des Gallenfarbstoffs handeln. In diesem Sinne besteht also die alte *Minkowski-Naunyn*sche Lehre zu Recht: Ohne Leber kein klinischer Ikterus.

Literatur:

Eine Zusammenfassung der gesamten älteren Literatur bis 1925 findet sich in folgenden Arbeiten.

Aschoff, 1. Das reticuloendotheliale System. Ergebnisse der inneren Medizin **1925**, XXVI; 2. Über den Ort der Gallenfarbstoffbildung. Vorträge über Pathologie. Fischer, Jena **1925**. — *Bock*, Kl. Woch. **1924**, Nr. 14/15. — *Eppinger*, 1. Kraus-Brugsch Handb., VI, 2; 2. Hepatolienale Erkrankungen. Springer, Berlin **1920**. — *Fischler*, Physiologie und Pathologie der Leber. Springer, Berlin **1925**. — *Hueck*, Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Path. III, 2. — *Isaac*, Erg. d. inn. Med. **1925**, XXVII. — *Lepehne*, Erg. d. inn. Med. **1921**, XX. —

Rosenthal F., Erg. d. ges. Med. (Brugsch) **1924**; Erg. d. Chir. **1925**; Erg d. inn. Med. **1928**; Handb. d. norm. u. path. Phys. III. — *Umber*, v. Bergmann-Staehelin, Handb. d. inn. Med. III. — Verh. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden **1922**.

Neuere Literatur.

Aschoff, Kl. Woch. **1926**, Nr. 28. — *Blankenhorn*, J. of exp. med. **1927**, XLV, S. 195. — *Blankenhorn* and *Hoover*, Arch. intern. med., XXVII, S. 131. — *Biondi*, Policl. sez. med., XXXI, S. 497. — *Barchi*, Giorn. di clin. med. Parma, VI, S. 655; VII, S. 81. — *v. Bergmann*, Kl. Woch. **1927**, Nr. 17. — *Collinson* and *Fowweather*, Br. med. j. 3416, S. 1081. — *Chajes* u. *Lewin*, Med. Kl. **1920**, Nr. 22/23. — *Ehrmann*, M. med. Woch. **1922**. — *Eitel*, Zieglers Beitr., LXXIX, S. 700. — *Enderlen, Thannhauser, Jenke*, A. f. exp. Pharm. u. Path., CXX, H. 1/2. — *Favilli* Speriment., LXXIX, S. 647. — *Fiessinger* et *Cavléran*, Cpt. r. de biol., XCII, S. 71. — *Forrai* u. *Sivó*, Biochem. Zt. **1927**, CLXXXIX. — *Gelman*, A. f. Hyg., LXXVI, S. 103. — *Hall*, J. of labor. and clin. med. XII, S. 529. — *Heyd, Killian* and *Klemperer*, Surg., gyn. and obst. XLIV, S. 489. — *Hiyeda*, Zieglers Beitr. LXXIII, S. 541 u. LXXVIII, S. 389. — *Hoffmann R.*, Frkf. Zt. f. Path. **1928**, XXXVI, S. 173. — *Kalló*, Zieglers Beitr., LXXV, S. 420. — *Kodama*, Zieglers Beitr., LXXIII, S. 187. — *Lewin C.*, D. med. Woch. **1928**, Nr. 35. — *Mann, Magath, Bollmann, Boldes, Sheard*, Am. j. of phys., LXIX, Nr. 2; LXXIV, Nr. 1 u. 3; LXXVI, Nr. 2 u. 3; LXXVIII, S. 384; LXXX, Nr. 2; A. of path. and labor. med., II, S. 516. — *Makino*, Zieglers Beitr., LXXII, S. 808. — *Ohno*, Med. Kl. **1927**, Nr. 43/44. — *Rosenthal F., Melchior* u. *Licht*, Kl. Woch. **1926**, Nr. 13 und **1927**, Nr. 44; A. f. exp. Path. u. Pharm., CVII, Nr. 3/4 und CXV, Nr. 1—4; Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden **1925**, S. 274. — *Solito*, Fol. med., XIII, Nr. 35. — *Schottmüller*, Kongr. f. inn. Med. **1928**, S. 354. — *Thannhauser*, Kongr. f. inn. Med. **1928**, S. 368. — *Weltmann* u. *Hückel*, Med. Kl. **1928**, Nr. 36. — *Yuasa*, Zieglers Beitr., LXXIX, S. 713.

Die Strahlenbehandlung der Schilddrüsenerkrankungen.

Von Priv.-Doz. Dr. med. et phil. **Julius Rother,** Berlin.

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung 595
Biologischer Teil 596
Entwicklungsgeschichtliche und anatomische Vorbemerkungen 596
Chemie des Schilddrüsenhormons (Thyroxin) 598
Hormonale Leistungen der Schilddrüse 600
Pathologische Physiologie 601
Biologische Wirkung der strahlenden Energie 607
Klinisch-therapeutischer Teil 612
Strahlenbehandlung des Morbus Basedowii und der Hyperthyreosen 612
Technik der Bestrahlung 613
a) Röntgenstrahlen 613
b) Radiumstrahlen 618
Nebenwirkungen der Bestrahlung 619
Berichte einzelner Autoren über praktische Erfahrungen mit der Strahlenbehandlung des Morbus Basedowii 621
Therapeutischer Wert des Bestrahlungsverfahrens. – Spezielle Indikationsstellung . . . 625
Strahlenbehandlung der Struma ohne Hyperthyreoidismus 627
Strahlenbehandlung der Struma maligna 627
Strahlenbehandlung der Thyreoiditis und Strumitis 629
Literatur. 629

EINLEITUNG.

Es sind jetzt 24 Jahre ins Land gegangen, seit im Jahre 1904 reine klinische Empirie *Mayo* den Versuch unternehmen ließ, durch Röntgenbestrahlung in basedowischen Kröpfen eine „Sklerosierung des Lymphsystems“ herbeizuführen und dadurch günstigere Vorbedingungen für die nachfolgende Operation zu schaffen. Schon im nächsten Jahre konnte der New Yorker Chirurg *Carl Beck* über einen therapeutischen Erfolg nach der Verwendung von Röntgenstrahlen bei zwei seiner Basedowkranken berichten, die 13 bzw. 18 Monate nach halbseitiger Kropfentfernung keine befriedigende Besserung aufwiesen. Seitdem ist das Schrifttum über die Strahlenbehandlung der Schilddrüsenerkrankungen ins Ungemessene gewachsen. Die Mehrzahl der Veröffentlichungen bringen Kasuistik und namentlich statistische Betrachtungen über den Wert der Strahlentherapie gegenüber anderen Behandlungsverfahren und der Gesamteindruck, um ihn sogleich vorweg zum Ausdruck zu bringen, kann heute nur der sein, daß sich namentlich in der Behandlung des eindrucksvollsten der thyreogenen Krankheitsbilder, des Morbus Basedowii, die Strahlentherapie längst einen gesicherten Platz erworben hat.

Wie aber steht es mit unseren Vorstellungen über das Zustandekommen einer solchen Heilwirkung?

Unermüdlicher Forschungseifer in allen Kulturländern hat sich in den letzten Dezennien mit den Problemen der Schilddrüsenphysiologie und -pathologie beschäftigt und wertvolle Bereicherungen hat unsere Kenntnis von der hormonalen Tätigkeit dieses Organs erfahren, ja wir haben guten Grund, das seiner chemischen Konstitution nach völlig aufgeklärte und auch synthetisch dargestellte Thyroxin als das oder wenigstens ein Hormon der Schilddrüse ansprechen zu dürfen, ein Erfolg, der in der gesamten Endokrinologie außerdem nur noch beim Adrenalin aus der Nebenniere zu verzeichnen ist. Auf der anderen Seite ist auch die allgemeine Strahlenbiologie manchen Schritt vorangekommen. Sie ist aus dem Stadium der bloßen Registrierung histologischer Veränderungen an Geweben, die den Strahlen ausgesetzt waren, herausgewachsen und auf Grund von Studien an Modellversuchen und am lebenden Organismus in eine planmäßige Untersuchung der Beeinflussung biologischer Vorgänge eingetreten.

Somit erscheint es nützlich, zunächst einmal aus den genannten Forschungsgebieten diejenigen Ergebnisse mitzuteilen, welche für ein Verständnis der Beeinflussung von Schilddrüsenerkrankungen durch strahlende Energie erforderlich sind. Alsdann soll unser Gegenstand vom klinisch-praktischen Standpunkte aus abgehandelt werden.

BIOLOGISCHER TEIL.

Entwicklungsgeschichtliche und anatomische Vorbemerkungen.

Während des Fötallebens entwickelt sich die Schilddrüse aus einer Epithelausstülpung der ventralen Wand der Kopfdarmhöhle. Nach zunehmender stielförmiger Ausziehung dieses Zapfens findet schließlich seine völlige Abtrennung vom Pharynxepithel statt. Die Schilddrüse bildet jetzt zunächst eine solide Epithelmasse, in die Gefäßbindegewebe hineinwächst. Wenn der Embryo eine Länge von etwa 25 *mm* erreicht hat (Ende des 2. Monats), findet eine Umordnung der Epithelzellen statt, es entstehen zwischen ihnen zunächst kleine Lumina, die sich dann zu Follikeln vergrößern, in denen aber erst bei einer Embryonallänge von 60 *mm* (Mitte des 3. Monats) frühestens typisches Kolloid gesehen wird. Nunmehr darf auch im intrauterinen Leben die Schilddrüse nicht mehr als funktionsloses Gewebe angesprochen werden, vielmehr wird sie bis zu einem gewissen Grade, soweit das mütterliche Sekret nicht ausreicht, auch bereits innersekretorische Aufgaben erfüllen können (*Wegelin*). Damit wurde die Entwicklung der hauptsächlichsten Formelemente, von denen unsere weitere Betrachtung ihren Ausgang nehmen muß, kurz gestreift.

Von dem Sekretionsprozeß in der Schilddrüse macht man sich etwa folgende Vorstellung: Ort der Bildung des Schilddrüsensekrets sind die Follikelepithelzellen. Das Sekret gelangt in den allgemeinen Säftestrom, wobei nicht entschieden ist, ob hierzu der Blutweg oder der Lymphweg benutzt wird.

Die Schilddrüse ist aber zudem eine „Vorratsdrüse“ (*Fr. Kraus*). In Zeiten minderer Sekretnachfrage seitens des Organismus wird das Sekret im Follikelinnern in Form von Kolloid gespeichert. Liegt später stärkerer Sekretbedarf des Organismus vor, der aus der laufenden Produktion der Epithelien nicht gedeckt werden kann, so kommt es zu einer Rückresorption des Kolloids.

Diese Auffassung findet manche Stütze in histologischen Befunden an den Epithelzellen und dem Follikelinhalt. Zunächst findet sich eine beträchtliche Mannigfaltigkeit im Aussehen der Epithelumkleidung der Follikel. Bald handelt es sich um cylindrisches Epithel mit bläschenförmigen, an der Zellbasis gelegenen Kernen, offensichtlich als Kennzeichen einer regen Funktion (eutrophisches Epithel nach *Breitner*). In anderen Schilddrüsen werden die Kolloidräume, die alsdann in der Regel besonders groß sind, von einem niedrig cylindrischen, etwa kubischen Epithel umgeben (ruhender Zustand), oder das Epithel ist vom Kolloidinhalt gleichsam erdrückt, flach, endothelartig (hypotrophisches Epithel). Als Gegenstück zeigen sich Epithelformen mit ausgesprochen lebhaftem Wachstum, deutlicher Vermehrung der Zellen, die höher und schmäler werden, und schließlich Bildung echter, in das Bläschenlumen hineinragender Papillen (hypertrophisches Epithel). Kennzeichnen diese Unterschiede im allgemeinen die Anpassungsfähigkeit an verschiedenste Grade der Funktionslebhaftigkeit, so weisen andere Merkmale deutlich darauf hin, daß es sich bei den Follikelepithelzellen der Schilddrüse tatsächlich um secernierende Zellen handelt. Es zeigen nämlich in ein und derselben Drüse die einzelnen Follikelepithelzellen nicht immer das gleiche Aussehen, vielmehr erkennt man oft Zellen, die von Sekret erfüllt, hell und aufgequollen, sowie nach dem Follikellumen zu kuppenförmig vorgewölbt erscheinen. Diese Zellen hat man wohl Kolloidzellen genannt, doch neigen zahlreiche Autoren der Auffassung zu, daß eigentliches Kolloid innerhalb der Epithelzellen nicht vorhanden ist, sondern daß diese Zellen ein dünnflüssiges Sekret abgeben, das Kolloid selbst aber nur im Inneren des Follikels vorhanden ist und möglicherweise unter Mitverwendung der acidophilen Granula, welche aus den Epithelien gleichfalls in die Follikel austreten, gebildet wird. Auch die Tatsache, daß die Schilddrüsenfollikel keine Membrana propria haben, erleichtert die Vorstellung, daß tatsächlich in einer der geschilderten ähnlichen Weise ein Stoffaustausch zwischen Follikelepithelzellen und dem kolloidhaltigen Follikellumen stattfindet. Ob für die Abfuhr des Sekrets aus den Follikeln Intercellulargänge zwischen den Follikelepithelzellen bestehen, ist histologisch noch umstritten. Eine von anderen Autoren angenommene Berstung der Follikel mit nachfolgender Einschmelzung als Modus der Sekretabfuhr ist als normaler physiologischer Vorgang schwer vorstellbar. Dagegen paßt die Annahme, daß den Follikelepithelzellen für die Rückresorption des Sekrets aus den Follikeln eine aktive Rolle zufällt, besser zu dem Bilde vom Kolloid als einem Speichersekret. Weil man nicht selten in den Lymphräumen der Schilddrüse eine Substanz vorgefunden hat, die sich färberisch völlig wie das Kolloid verhält, wurde die Anschauung vertreten, daß das Kolloid als solches die Follikel verläßt und

in den Säftestrom übergeht. Indessen ist wohl der Schluß, daß die in den Lymphräumen gesehenen Massen allein wegen ihres histologischen Verhaltens als Kolloid anzusprechen sind, nicht bündig genug, vielmehr wird man der Auffassung beipflichten müssen, daß es sich hierbei um geronnenes Lymphplasma handelt. Alsdann wird man allerdings einen gesonderten Vorgang anzunehmen haben, der das Kolloid, also das Speichersekret, rückresorptionsfähig macht. In dieser Hinsicht bietet eine Theorie *Breitners*, daß die Mobilisierung des Speichersekrets in seiner Jodierung besteht, besondere Ausblicke.

Zusammenfassend sei der Eindruck festgehalten, daß das histologische Studium die Schilddrüse als Produktions- und Speicherungsstätte eines Sekrets erkennen läßt. Die Sekretbildung im Follikelepithel, die Sekretabgabe direkt in den Säftestrom, die Sekretabgabe in den Vorratsraum der kolloiderfüllten Follikel, die Mobilisierung des Speichersekrets, die Rückresorption und Abfuhr des Sekrets aus den Follikeln lernten wir als Teilfunktionen der hormonalen Schilddrüsentätigkeit kennen.

Chemie des Schilddrüsenhormons (Thyroxin).

1914 gelang es *Kendall* in der *Mayo*-Klinik zu Rochester in den Vereinigten Staaten, ausgehend von der Vorstellung, daß die Wirksamkeit der Schilddrüse eng mit ihrem Jodgehalte zusammenhinge, mittels gemäßigter alkalischer Hydrolyse aus 3000 *kg* frischer Schweineschilddrüse 33 *g* einer krystallinischen Substanz von etwa 65% Jodgehalt darzustellen, die er deshalb als Schilddrüseninkret ansprechen zu dürfen glaubte, weil sie in milligrammatischen Dosen die charakteristischen Wirkungen der Schilddrüse auf Myxödem und Kretinismus entfalteten. Er nannte die Substanz Thyroxin und gab für sie zunächst eine chemische Strukturformel an, die sich später als unrichtig herausstellte, weswegen die zahlreich einsetzenden Bestrebungen der Chemiker, die Substanz unter Zugrundelegung dieser Formel zu synthetisieren, fehlschlugen. Von entscheidender Bedeutung für die weitere Forschung war vielmehr erst eine von dem Engländer *Harington* 1926 durch Modifizierung des Darstellungsverfahrens erzielte Steigerung der Ausbeute um das 25fache gegenüber der von *Kendall* erreichten.

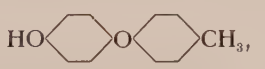
Bei der Wichtigkeit des Verfahrens seien die hauptsächlichsten Etappen kurz angegeben (nach der ausgezeichneten Darstellung von *Barger*). 500 *g* getrocknetes Schilddrüsenpulver werden mit 5 *l* 10%igem Barythydrat 6 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Die am nächsten Tage von dem später noch aufzuarbeitenden Niederschlage abfiltrierte Flüssigkeit scheidet bei Ansäuerung mit Salzsäure bis zur eben erscheinenden positiven Kongoreaktion einen flockigen Niederschlag ab. Dieser wird mit Ammoniak gelöst und nochmals 18 Stunden lang bei einer 100° nicht übersteigenden Temperatur mit Barythydrat in einer Konzentration von 40% behandelt. Der heiß abgesonderte Niederschlag wird in 250 cm^3 1%iger Natronlauge suspendiert und zur Entfernung des Bariums noch siedend mit einer konzentrierten Lösung von Natriumsulfat in leichteren Überschuß versetzt. Nach Abscheidung des Bariumsulfats wird mit 50%iger Schwefelsäure eben kongosauer gemacht, wobei ein anfangs flockiger, später körnig werdender Niederschlag ausfällt. Nach Abkühlung wird filtriert. Der Niederschlag wird nun in 20 cm^3

n-Natronlauge gelöst, bis zu 80% mit Alkohol versetzt, wobei schmierige Beimischungen zur Abscheidung gelangen, und nach abermaliger Filtration mit 10 cm^3 33%iger Essigsäure angesäuert. Alsdann fällt das Rohthyroxin teilweise in krystallinischer Form aus und kann mittels mehrfacher Lösung in alkalischem Alkohol und Fällung mit Essigsäure gereinigt werden. Weitere Thyroxinmengen lassen sich durch entsprechende Aufarbeitung des ersten Barytniederschlages gewinnen. Die Gesamtausbeute an Rohthyroxin betrug bei *Harington* 0·125% der getrockneten Drüsen, die ihrerseits einen Jodgehalt von 0·55% hatten. Man sieht, daß die Darstellung des Thyroxins auf milde alkalische Hydrolyse hinausläuft.

Thyroxin ist vollkommen weiß und krystallisiert in Rosetten und Bündeln von Nadeln, die bei 220° dunkel werden und sich bei 231—233° unter Jodentwicklung zersetzen. Es ist optisch inaktiv, was vermutlich auf Racemisierung während der Darstellung beruht.

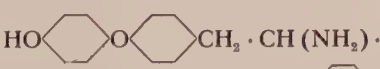
Die von *Harington* und *Barger* ausgeführte Konstitutionsermittlung und Synthese des Thyroxins ist ebenfalls interessant und grundlegend genug, daß sie in großen Zügen hier mitgeteilt werden soll.

Zunächst wurde durch Behandlung des aus Schilddrüse gewonnenen Thyroxins mit Wasserstoff und Palladium das jodfreie Präparat dargestellt, das als Dejodthyroxin bezeichnet wird. Dieses ergab als Spaltprodukt in der Kalischmelze hauptsächlich den Oxyphenyläther des p-Kresols:



was bereits einen wesentlichen Bestandteil des Thyroxinskelets erkennen läßt. Eine Bestätigung bildete die gelungene Synthese des Dejodthyroxins ausgehend vom p-Brom-Anisol und vom Phenolkalium zum p-Methoxy-Diphenyläther:

in den nach Einführung einer Aldehydgruppe die Anfügung der stickstoffhaltigen Seitenkette durch Kondensation mit Glycinanhydrid gelang. So ergab sich für das Dejodthyroxin die Formel

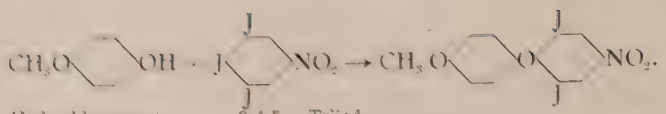


also ein Derivat des Tyrosins

Die Stellung der durch Elementaranalyse im Thyroxin aus Schilddrüse ermittelten 4 Jodatome gelang weiterhin auf folgende Weise:

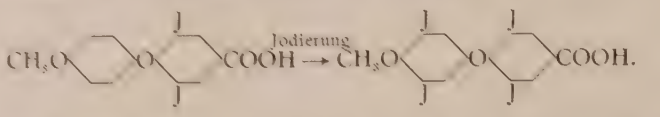
Die erschöpfende Methylierung und nachfolgende Oxydation des Thyroxins führte zu einer Tetra-Jod-Diphenyläthercarbonsäure, die also noch alle 4 Jodatome enthielt, womit bewiesen war, daß diese sämtlich an Benzolkernen, keines in der Seitenkette, sitzen.

Anderseits gelang der stufenweise synthetische Aufbau der nämlichen Tetra-Jod-Diphenyläthercarbonsäure aus Bestandteilen, deren benzolkerngebundene Jodatome an bekannter Stelle sitzen:

1. Stufe: 

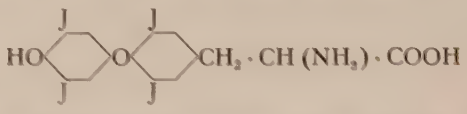
Hydrochinonmonomethyläther — 3-4-5 – Trijodnitrobenzol

2. Stufe: Durch Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe, Überführung in das Nitril und Verseifung wird die Carbonsäure dargestellt, die ihrerseits bei der Jodierung zwei weitere Jodatome in den zweiten Benzolkern aufnimmt.



Die so erhaltene Tetra-Jod-Diphenyläthercarbonsäure erwies sich als identisch mit dem oben erwähnten, aus Schilddrüsenthyroxin durch Methylierung und Oxydation erhaltenen Produkte.

Durch weitere Behandlung ließ sich das synthetische Produkt (durch Kondensation mit Hydantoin) mit einer die Aminogruppe enthaltenden Seitenkette versehen, was zur schließlichen Synthese eines Körpers



führte, der mit dem Thyroxin aus Schilddrüse vollkommen identisch war, womit also obige Formel als diejenige des Thyroxins erwiesen ist.

Da die Synthese nicht durch Patent geschützt ist, wird sie bereits von mehreren Firmen (so z. B. von The British Drug Houses, London, und von Hoffmann Laroche, Basel) technisch durchgeführt. 1 *g* synthetisches Thyroxin kostet etwa 65 Mark gegenüber 130 Mark pro Gramm Thyroxin aus Schilddrüse nach dem *Harington*schen Verfahren und 800 Mark pro Gramm für das *Kendall*sche Produkt.

Diese ungemein erfolggekrönte chemisch-präparative und chemisch-synthetische Arbeit wirft ein grelles Schlaglicht auf die endokrine Funktion der Schilddrüse. Man hat im Thyroxin der Schilddrüse ein Derivat der als Baustein vieler Eiweißkörper mit der Nahrung aufgenommenen und im Stoffwechsel nachgewiesenen Aminosäure Tyrosin vor sich und erkennt als Besonderheit des Thyroxins seinen Jodgehalt. Es liegt nahe, die Bildung des Thyroxins als eine Funktion der Schilddrüse aufzufassen und in dem Thyroxin das oder ein Hormon der Schilddrüse zu sehen.

Hormonale Leistungen der Schilddrüse.

Eine weitere Analyse der Schilddrüse als eines innersekretorischen Organs erfordert zunächst einen kurzen Überblick über die physiologischen Leistungen, die man der Schilddrüsentätigkeit zuschreibt.

Mit der Hypophyse und der Thymus zusammen gehört die Schilddrüse zu den Wachstumsdrüsen. Am deutlichsten ist ihr Einfluß auf das Längen- und Dickenwachstum der Knochen und die Entwicklung der Knochenkerne. Weiterhin beherrscht die Schilddrüse weitgehend die Differenzierung der Gewebe. Als Testobjekt für diese Teilfunktion der Schilddrüse hat sich besonders die Verfolgung der Metamorphose der Kaulquappen bewährt, die unter Schilddrüsenwirkung beschleunigt verläuft. Am Menschen läßt sich ferner klinisch eine nicht minder bedeutungsvolle Wirkung des Schilddrüseninkrets verfolgen, nämlich die Beeinflussung des Stoffwechsels im Sinne einer vermehrten Dissimilation. Erhöhte Schilddrüsentätigkeit geht mit einer Vergrößerung des Sauerstoffverbrauches in der Ruhe einher.

Es ist von ausschlaggebender Wichtigkeit, daß sich diese specifischen Schilddrüsenwirkungen nicht nur im lebenden Organismus selbst demonstrieren lassen, etwa so, daß man zeigt, wie die Thyreoidektomie bei der Froschlarve die Metamorphose verhindert, sondern daß auch Verfütterung von frischen oder trockenen Schilddrüsenpräparaten, ja sogar Verfütterung des aus dem Organ oder durch chemische Synthese gewonnenen Thyroxins, u. zw. bei diesem Stoff bereits bei milligrammatischen Dosen, in deutlichster Weise die genannten biologischen Reaktionen auslöst.

Pathologische Physiologie.

Bevor in eine Erörterung des Einflusses der strahlenden Energie auf die Schilddrüsenfunktion eingetreten wird, ist es unerläßlich, die pathologische Physiologie in ihren Hauptzügen zu skizzieren, zumal ja nur die erkrankte Schilddrüse Gegenstand der Bestrahlung ist.

Werfen wir zunächst einen Blick auf die Besonderheiten des Schilddrüsenverhaltens während der verschiedenen Lebensepochen. Eingangs wurde erwähnt, daß die fötale Schilddrüse bereits in der zweiten Hälfte des intrauterinen Lebens hormonal helfend tätig sein dürfte, wenn auch anzunehmen ist, daß die Hauptmenge der Hormone von der Mutter durch die Placenta an die Frucht abgegeben werden. Die Schilddrüse des Neugeborenen ist zwar jod- und kolloidarm, aber doch nicht frei von diesen Substanzen. Man hat somit Grund zu der Annahme, daß das extrauterine Leben mit einem gewissen Vorrat an Speichersekret begonnen wird. Eine histologische Eigentümlichkeit der Schilddrüsen aus den ersten Lebenstagen ist die starke Epitheldesquamation, die nach einigen Autoren bei ganz frisch fixiertem Material allerdings fehlt, doch wohl aber, auch wenn sie nur der Ausdruck gesteigerter Autolyse ist, Zeugnis ablegt von der gewaltigen Umstellung, welche sich in jenen Tagen in dem endokrinen Organe vollzieht.

Alsdann ist die kindliche Schilddrüse während der ganzen Wachstumsperiode vor große Aufgaben gestellt. Sie wächst selbst mit dem Organismus (von durchschnittlich 2·4 *g* am Ende des 1. Lebensjahres bis zu 10·5 *g* im 14. Lebensjahre). Lebhafte Wucherungserscheinungen lassen Follikelneubildungen erkennen. Die Drüse gibt ihr Produkt größtenteils sofort an den

Kreislauf ab. Eine Speicherung in einem Grade, daß sie sich histologisch als Vergrößerung der Kolloidräume zu erkennen geben würde, findet nicht statt. Die erheblichen Mehranforderungen, welche zur Zeit der Pubertät infolge der Reifung der Sexualorgane an die Schilddrüse herantreten, beantwortet diese nicht selten mit einer so lebhaften Parenchymvermehrung, daß es zum Pubertätskropf kommt. Der Ausgleich zur Norm pflegt spontan zu erfolgen. Die Wellenbewegung in der Funktion der weiblichen Sexualorgane zur Zeit der Reife prägt sich auch in der Schilddrüse aus, indem es im Prämenstruum zu einer Anschwellung der Drüse kommen kann. Auch in der Gravidität beobachten wir eine Anreicherung an Speichersekret. Im übrigen befindet sich die Schilddrüse des gesunden Erwachsenen bis an die Schwelle des Seniums in einem Zustande des Ausgleichs. Bei Nachlassen der Sekretanforderung im Alter und namentlich nachdem die Geschlechtsdrüsen ihre specifische Tätigkeit eingestellt haben, kommt es allmählich zur Atrophie des Follikelepithels, Bindegewebe umschließt die Bläschen mit ihren eingedickten Sekretmassen, wir haben das Bild der Altersinvolution vor uns.

Abgesehen von diesen physiologischen Schwankungen kann die Schilddrüse mannigfachen krankhaften Veränderungen unterworfen sein, bei deren Besprechung uns auch weiterhin das funktionelle Moment führen soll.

Nicht allzu selten findet sich eine Struma, oft erheblichen Grades, bei Neugeborenen. Gegenüber einem Normalgewichte bis zu 3 *g* wurden Kröpfe bis zu 20 *g*, ja bis zu mehr als 30 *g* gefunden. Bei den engen Beziehungen zwischen mütterlicher und fötaler Schilddrüse liegt die Annahme nahe, daß die Erkrankung der kindlichen Schilddrüse mit einer ungenügenden Funktion der mütterlichen im Zusammenhange steht. Die Epithelwucherung in der fötalen Drüse wäre dann sozusagen als ein Versuch zum Ausgleich des mütterlichen Fehlbetrages an Schilddrüsenhormon aufzufassen. Daß beim kropfigen Neugeborenen die Nachfrage nach Schilddrüsenhormon das Angebot (welches normalerweise bis zur Unterbrechung des Placentarkreislaufes in ausreichender Menge zur Verfügung stehen sollte) bedeutend übertrifft, geht auch daraus hervor, daß die Struma neonati von verschiedenen Untersuchern nicht nur frei von Jod und nahezu frei von Kolloid, also völlig verarmt an Speichersekret befunden wurde, sondern daß sich eine solche Struma auch im Metamorphoseversuch mit Kaulquappen als unwirksam erwies.

Als gegensätzliche Anomalie kann die Schilddrüse beim Neugeborenen mangelhaft oder auch gar nicht angelegt sein. Völliges Fehlen der Schilddrüse macht die Fortführung des Lebens unmöglich. Erhebliches Defizit an Schilddrüsenparenchym bei der Geburt veranlaßt das klinische Bild des congenitalen Myxödems. Findet erst im Kindesalter oder später ein namhafter Schilddrüsenausfall statt, meist infolge von entzündlich-degenerativen Veränderungen oder auch von reiner Atrophie, so kann es zum erworbenen Myxödem kommen. Hierher gehört auch das in den ersten Zeiten der Schilddrüsenchirurgie unfreiwillig geschaffene Krankheitsbild der Kachexia thyreopriva. In unserem Zusammenhange mag eine kurze Erwähnung dieser pathologischen Zustände genügen, da sie nicht Gegenstand der Strahlentherapie sind.

Eingehender dagegen muß uns der Kropf in seinen verschiedenen Erscheinungsformen beschäftigen. In der pathologischen Anatomie versteht man hierunter teils diffuse und knotige Hyperplasien, teils echte Geschwülste, während die Klinik jede länger dauernde Schilddrüsenanschwellung überhaupt als Kropf zu bezeichnen pflegt.

Bei den diffusen Strumenformen kann die Vergrößerung des Organs auf Parenchymvermehrung beruhen. Das histologische Bild zeigt dann in den gegenüber der Norm vergrößerten Läppchen kleine, oft leere Follikel, Epithelschläuche und solide Zellhaufen, kubisches oder cylindrisches Epithel, Papillen und Leisten in den größeren Follikeln, geringe Mengen von Kolloid, spärliches Stroma. Das ist der Typus der Struma diffusa parenchymatosa. Die Vergrößerung des Organs kann bei dieser Form hohe Grade erreichen.

Eine zweite Form der diffusen Struma beruht auf Kolloidanschoppung. Fast alle Follikel sind prall mit Kolloid gefüllt. Das Epithel kann cylindrisch sein, ist aber in vielen Fällen abgeplattet, erscheint dann gleichsam erdrückt von dem gestauten Follikelinhalt. Man bezeichnet diesen Typus als Struma diffusa colloides.

Was die Genese der diffusen Strumen betrifft, so unterscheidet man exogene und endogene Faktoren.

Die umfangreichen Forschungen über den endemischen Kropf, auf die hier nicht ausführlich eingegangen werden kann, haben die überragende Bedeutung des Jods für die Schilddrüsenpathologie vom klinischen Standpunkte aus in helles Licht gerückt. Eine zurzeit lebhaft diskutierte Arbeitshypothese geht von der Vorstellung aus, daß das Jod zur Hervorbringung einer höheren biologischen Wertigkeit des Schilddrüseninkretes erforderlich ist. Daß dem Jod auch eine wichtige Rolle bei der Mobilisierung des kolloiden Speichersekrets beigemessen wird, wurde weiter oben bereits ausgeführt. Bei langandauerndem Jodmangel ist das infolgedessen geringerwertige Schilddrüseninkret für die Nachfrage seitens des Organismus nicht zureichend. Als Abhilfsmaßnahme wird die Produktionsstätte des Inkrets vergrößert: es kommt zur diffusen parenchymatösen Struma. Außerhalb einer Kropfendemie kommt die Struma diffusa parenchymatosa auf Grund konstitutioneller Eigenart als pathologischer Auswuchs und dauernde Erhaltung desjenigen Zustandes vermehrten Parenchymanbaues vor, den wir physiologischerweise im Pubertätsalter kennengelernt hatten.

Produktion und Abfuhr des Sekrets sind in ihrem gegenseitigen Verhältnis maßgebend für den Kolloidgehalt. Deshalb wird für den Fall, daß durch den Parenchymanbau in der Struma parenchymatosa in erfolgreicher Weise eine Angleichung an die Sekretanforderung erreicht wurde, als Zeichen dieser funktionellen Stabilisierung nunmehr Speichersekret auftreten. Tritt dann noch eine Störung der Sekretabfuhr hinzu, so sind die Vorbedingungen für die Entstehung der Struma diffusa colloides gegeben.

Außer den bisher besprochenen diffusen Formen der Hyperplasie kennt man noch eine knotige Form. Dabei handelt es sich um eine kleinere oder

größere Anzahl von Bläschen, die entweder infolge von Kolloidansammlung oder auch durch Epithelneubildung ihr Volumen vermehrt haben und Dimensionen bis zu 2 *mm* Durchmesser erreichen können. Sie finden sich vorwiegend in Schilddrüsen, die im übrigen Zeichen von regressiven Veränderungen aufweisen und können deshalb als Reaktion auf das Zugrundegehen von Gewebe bzw. als überstürzte Kompensationserscheinung aufgefaßt werden.

Vom Schilddrüsengewebe nehmen auch echte Geschwulstbildungen ihren Ausgang. Gegenüber den vorher erörterten einfachen Hyperplasien bezeichnen wir als echte Geschwülste oder Blastome der Schilddrüse diejenigen Gewebsneubildungen, welche sich durch ihre circumscripte Entstehung und ihr selbständiges Wachstum auszeichnen. Man kennt gutartige und bösartige Formen.

Das gutartige Adenom, auch Struma nodosa genannt, lehnt sich in seiner Struktur an die normale Schilddrüse an, wiederholt indessen gegenüber dem ausdifferenzierten Organe die verschiedenen Entwicklungsstufen und zeigt somit Ebenbilder aus allen Stadien der Organogenese.

Die Adenome stehen in deutlichem Zusammenhange mit der Noxe, die zur Bildung des endemischen Kropfes führt und sind in Kropfländern die alltägliche Form der Struma. Auch bei den Adenomen unterscheidet man parenchymatöse und kolloide Formen. Eine genauere Beschreibung der mannigfachen Spielarten erübrigt sich in unserem Zusammenhange, ebenso ein Eingehen auf die zahlreichen regressiven Vorgänge, wie fibröse, hyaline, schleimige, fettige Entartung, Verkalkung, Verknöcherung, oder auf die Folgen von Kreislaufstörungen. Was die Funktion der Adenome anbelangt, so scheint festzustellen, daß in ihnen, wenn auch in geringerem Ausmaße, dieselben biologisch wirksamen Substanzen gebildet werden können, wie in der normalen Schilddrüse.

Ein gewisses Interesse für den Strahlentherapeuten bieten die entzündlichen Vorgänge, die sich weit häufiger an der strumösen Schilddrüse abspielen als an der normalen. Man hat den Ausdruck Strumitis gegenüber der Thyreoiditis geprägt. Die akute Strumitis beruht auf bakterieller Infektion und ist als Metastase aufzufassen. Eitrige Einschmelzung ist ein häufiges Ereignis.

Die Struma maligna ist ein Sammelbegriff für eine große Anzahl verschiedener Geschwulstformen, die zum Teil vom Standpunkte der Blastomlehre ein ungewöhnliches Interesse erwecken. Hier sei nur eine kurze Kennzeichnung gegeben.

Das „metastasierende Adenom“ nimmt dadurch eine Sonderstellung ein, daß sich seine Malignität einzig und allein in der Tatsache der Metastasenbildung kundgibt, daß es im übrigen aber histologisch durchaus dem benignen Schilddrüsenadenom entspricht. Man hat Grund zu der Annahme, daß die Metastasen dieser Geschwulstform specifische Schilddrüsenwirkung auszuüben vermögen. Die „wuchernde Struma“ ist aus epithelialem Gewebe in eigenartig polygonal gefelderter Anordnung zusammengesetzt. Sie wuchert in das Bindegewebe der Schilddrüsenkapsel, bisweilen auch in das Lumen der Kapselvenen hinein. Auch diese Form bildet ferne Metastasen, gerade wie die

erste Form vornehmlich in Lungen und Knochen. Das „Papillom" bildet solide Knoten oder auch Cysten und zeigt mikroskopisch mit Epithel ausgekleidete Hohlräume, die vollkommen mit Papillen erfüllt sind. Metastasierung meist auf dem Lymphwege. Weiterhin kommen echte Krebse in der Schilddrüse vor, die sich, analog den Carcinomen der Mamma oder des Magens, durch schrankenloses Einwuchern des Epithels ins bindegewebige Stroma auszeichnen. Je nach der Zellart unterscheidet man das Carcinoma solidum aus polyedrischen undifferenzierten Zellen, den Cylinderzellenkrebs und den seltenen Plattenepithelkrebs. Schließlich gibt es auch Sarkome der Schilddrüse.

Nach diesem pathologisch-anatomischen Exkurs, der erforderlich war, weil uns einige der pathologischen Zustandsformen der Schilddrüse als Objekte der Strahlentherapie noch beschäftigen werden, wollen wir uns nunmehr noch einem ganz besonders wichtigen funktionellen Problem zuwenden, der Pathogenese des Hyperthyreoidismus.

Sowohl die unvergrößerte Schilddrüse als auch eine schon bestehende Struma können unter gewissen Bedingungen in einen Zustand pathologischer Funktion übergehen, der durch eine Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüseninkret gekennzeichnet ist und den man nach dem ersten Darsteller des klinischen Bildes als Morbus Basedowii bezeichnet. Je nachdem die basedowische Funktionsanomalie sich bei einer normal großen Schilddrüse oder bei einem bereits bestehenden Kropf herausbildet, spricht man von Struma basedowiana oder von Struma basedowificata. Die histologischen Eigentümlichkeiten, welche das Schilddrüsengewebe alsdann zeigt, sind etwa folgende: Die Grundlage der Volumenvermehrung der Schilddrüse bei der Entstehung der Struma basedowiana ist die Vergrößerung einer mehr oder minder reichlichen Zahl von Läppchen. Die in der Norm rundlichen Follikel zeigen auf den Schnitten eine unregelmäßig gebuchtete Gestalt, die auf Einengung der Follikellumina durch polsterförmige Epithelwucherungen beruht. In den soliden Epithelzellenhaufen bilden sich bisweilen durch Auseinanderweichen neue kleinere Bläschen. Nicht selten findet sich eine vermehrte Desquamation des Epithels. Im Inneren der Follikel ist das Kolloid vermindert und verflüssigt. Als Ausdruck der während des Lebens vorhandenen arteriellen Hyperämie wird eine starke Füllung der Capillaren beobachtet. Eine Besonderheit bilden schließlich die im interlobären Stroma häufig eingelagerten Lymphocytenhaufen.

Was die Entstehung der Struma basedowificata betrifft, so kann sie ihren Ausgang von allen anatomischen Formen des Kropfes nehmen. Treten Basedowsymptome zur Zeit der Pubertät auf, so wird sich die Epithelwucherung an die in jenem Stadium physiologischerweise bereits vorhandene Epithelhyperplasie anschließen, während stärkere Epitheldesquamation, Kolloidverflüssigung und Lymphocyteninfiltrate das Bild vervollständigen. Geht indessen die Basedowifizierung von einer Struma colloides aus, was namentlich bei Jodzufuhr ein typisches Ereignis ist, so wird histologisch zunächst nur insofern eine Veränderung bemerkbar sein, als das Kolloid mehr

oder weniger verflüssigt erscheint. Freilich werden auch in diesen Fällen die eben genannten ergänzenden Kennzeichen an den Epithelien hinzutreten können, so daß Übergänge zu dem aus der parenchymatösen Form entstandenen Bilde der Struma basedowificata resultieren. Erkrankt endlich ein Träger einer Struma nodosa an Basedow, so erkennt man bei der histologischen Untersuchung zwar in einer Reihe von Fällen die oben skizzierten Eigentümlichkeiten der Basedowschilddrüse, entweder in den Knoten selbst oder im umgebenden normalen Schilddrüsengewebe; es bleiben aber eine ganze Anzahl von Fällen der Struma nodosa basedowificata übrig, bei welchen außer geringfügigen polsterförmigen Epithelwucherungen kaum eine leise Andeutung von Basedowmerkmalen zu erkennen ist. Es liegt deshalb der Gedanke nahe, den Adenomen selbst eine Bedeutung für das Entstehen der *Basedow*schen Krankheit zuzuerkennen. Von amerikanischen Autoren ist der Begriff des „thyreotoxischen Adenoms“ geprägt worden. Ob es sich dabei um echten Basedow handelt oder nur um eine Hyperthyreose, wird noch diskutiert.

Mit dieser letzten Unterscheidung ist ein pathologisch-physiologisch, histologisch und klinisch gleichermaßen bemerkenswertes Teilproblem der Pathogenese der *Basedow*schen Krankheit zur Erörterung gestellt. Daß das Hauptcharakteristicum dieser Krankheit eine Hyperfunktion der Schilddrüse, eine Überschwemmung des Organismus mit dem Schilddrüseninkret ist, darüber dürfte sowohl wegen der ausgesprochenen klinischen Gegensätzlichkeit zum Myxödem, als auch wegen der durchaus auf Mehrfunktion deutenden histologischen Eigenheiten kein Zweifel bestehen. In der Tat gibt es akute Zustände von klinischem Hyperthyreoidismus, die sich zwanglos aus der Annahme erklären lassen, daß das Speichersekret der Schilddrüse zur Ausschüttung gekommen ist und eine vermehrte Produktion von Sekret stattfindet, welches nunmehr sofort in den Säftestrom abgegeben wird. Dieser Zustand vermehrter Schilddrüsentätigkeit kann verschieden lange Zeit stationär bleiben, er kann sich aber auch jederzeit nach Wegfall der auslösenden Ursache wieder zur Norm zurückbilden. Er findet in der histologischen Veränderung seine befriedigende Erklärung und wird klinisch zweckmäßig als Hyperthyreose bezeichnet.

Etwas anderes ist es aber mit der echten *Basedow*schen Krankheit. Sie geht über den eben geschilderten Zustand insofern wesentlich hinaus, als bei ihr eine andauernde Progredienz der Krankheitssymptome, ein völliges Versagen der Funktionsregulation zur Beobachtung kommt. Der klinische Eindruck ist ein solcher, als ob das Inkret der Schilddrüse nicht lediglich in zu großen Mengen abgegeben werde, sondern als ob die Drüse unzweckmäßig und falsch arbeite. Die Wirkung auf die verschiedensten Organe im Körper kann nicht ausbleiben. Allenthalben treten schwere funktionelle Störungen auf. Nicht zuletzt beeinflußt die ohne Regulation und abnorm secernierende Schilddrüse auch sich selbst — ein circulus vitiosus. Das Sekret verliert immer mehr seine normale Konstitution. „Die gehetzt arbeitende Schilddrüse wird selbst ein Symptom des allgemeinen funktionellen Chaos“ (*Breitner*). Es wird die Annahme vertreten, daß diese Entwicklung eine neuropathische Konstitution des Indi-

viduums zur Voraussetzung hat, oder, wenn man will, eine Störung des Gleichgewichtes im vegetativen Nervensystem, dem man ja eine entscheidende Bedeutung für die Regulation der Schilddrüsenfunktion zuschreibt. Es ist nun von besonderem Interesse, daß auch das histologische Bild der Schilddrüse von Basedowkranken in einem fortgeschrittenen Stadium ihres Leidens durchaus nicht einer bloßen Funktionssteigerung entspricht, ja daß eine vermehrte Sekretion aus dem Zustande des Organs überhaupt nicht mehr abgeleitet werden kann. Fast in der ganzen Drüse findet sich in solchen Fällen ein mehrschichtiges, größtenteils abgestoßenes Epithel mit pyknotischen Kernen und einem Protoplasma, das mit seiner starken Färbbarkeit und feinkörnigen Beschaffenheit an nekrotische Zellen erinnert. Das gesamte Bild ähnelt also vielmehr einem Erschöpfungszustande als einem Stadium gesteigerter Funktion. Im Einklang hiermit bezeichnet auch *A. Kocher* das letzte Stadium der *Basedow*schen Krankheit als charakterisiert durch regressiv-degenerative Veränderungen.

Werfen wir einen zusammenfassenden Rückblick auf die inkretorischen Vorgänge, die sich in der Schilddrüse unter normalen und krankhaften Bedingungen abspielen, so können wir wohl die folgenden Teilfunktionen anführen, deren Zusammenwirken das funktionelle Verhalten der Drüse im Einzelfalle beherrscht:

1. die Inkretproduktion innerhalb der Follikelepithelzellen,
2. die Inkretabgabe direkt in den Säftestrom,
3. die Inkretspeicherung am Kolloid im Follikellumen,
4. die Mobilisierung des Speicherinkrets, die augenscheinlich mit einer Modifizierung (vielleicht einer Jodierung) einhergeht.

Biologische Wirkung der strahlenden Energie.

Unter dem Eindrucke, daß bei einem der interessantesten und klinisch wichtigsten der thyreogenen Krankheitsbilder, dem Morbus Basedowii, mit Röntgenstrahlen ein ähnlicher therapeutischer Effekt zu erzielen ist, wie mit der operativen Entfernung eines größeren Teiles der erkrankten Schilddrüse, ist man vielfach zu der Schlußfolgerung gelangt, daß die Strahlenwirkung nichts anderes sei, als die partielle Zerstörung des Schilddrüsenparenchyms schlechthin.

In der Tat ist ja durch zahllose Experimente sichergestellt, daß die mannigfachsten lebenden Gewebe nach Röntgenbestrahlung histologisch je nach der specifischen Strahlenempfindlichkeit und nach der verabfolgten Strahlendosis mehr oder weniger schwer im Sinne einer Destruktion verändert erscheinen.

Namentlich die Gewebe mit starker Proliferationsfähigkeit, wie etwa die Keimzentren der Lymphknoten oder die Generationszellen in den Keimdrüsen sind geeignete Objekte, an denen diese Strahlenwirkung eingehend studiert worden ist. In erster Linie erscheint alsdann der Zellkern geschädigt, u. zw. bei hinreichender Dosis so schwer, daß ein Absterben der Zelle erfolgt. Es lag nun nahe, auch bei der Strahlenwirkung auf die Schilddrüse diesen Vorgang zu grunde zu legen. Würden die Follikelepithelzellen durch Strahleneinwirkung zum Absterben gebracht, so käme das ja im Effekt auf etwas Ähnliches hinaus, wie wenn das Messer des Chirurgen das Gewebe entfernt. Allerdings müßte dann

die Strahlenempfindlichkeit der Follikelepithelzellen groß genug sein, daß sie bei den therapeutisch zur Anwendung kommenden Strahlendosen bereits bis zur Abtötung geschädigt würden.

Wie verhält es sich nun mit der Strahlenempfindlichkeit des Schilddrüsengewebes?

In zahlreichen Tierexperimenten hat sich die normale Schilddrüse als sehr resistent gegenüber den Röntgenstrahlen erwiesen. *Fiorentini* und *Luraschi* bestrahlten von zwei Hunden, die, aus einem Wurf stammend, beide einen Kropf hatten, den einen intensiv mit Röntgenstrahlen auf die Struma. Die histologische Untersuchung der Strumen beider Tiere zeigte keine Unterschiede. Auch die ausgedehnten Versuche von *Krause* und *Ziegler* an Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden, deren Schilddrüsen 1—3 Tage nach ausgiebiger Bestrahlung makroskopisch und mikroskopisch untersucht wurden, hatten ein völlig negatives Ergebnis. Das gleiche gilt von Versuchen *Raves* an Kaninchen und Ratten. Erwähnt sei noch eine Mitteilung *Pfeiffers*, der bei einem jungen Hunde die Thyreoidea freilegte, um ihre Länge, Breite und Dicke zu messen. Nach Schließung der Operationswunde wurde energisch bestrahlt. Der Hund zeigte keine Symptome einer mangelhaften Thyreoideafunktion, und bei der späteren Untersuchung wies die Schilddrüse weder an ihren Größenverhältnissen noch sonst makroskopisch oder mikroskopisch irgendwelche Besonderheiten auf.

Meyer versuchte bei Tieren durch Verabfolgung des 4fachen der in der Strahlentherapie beim Menschen üblichen Röntgenstrahlendosen die Strahlenempfindlichkeit des Schilddrüsengewebes im Vergleich zu den Lymphdrüsen am Halse festzustellen und fand, daß zwar die Zellen in den Lymphdrüsen als deutliche Zeichen der Strahleneinwirkung Trübung und Schwellung aufwiesen, daß aber an der bestrahlten Schilddrüse histologisch keine Veränderungen nachzuweisen waren.

Im Gegensatze zu diesen Versuchen fanden *Zimmern* und *Battez* bei Kaninchen, die 3 Monate nach der Bestrahlung unter den Erscheinungen der Dyspnöe, Somnolenz, Abmagerung und Anämie im Zustande schwerster Kachexie zu grunde gegangen waren, einen vollständigen Schwund der drüsigen Elemente sowohl der Schilddrüse als auch der Nebenschilddrüsen. Es muß allerdings dahingestellt bleiben, ob in diesem Falle der Befund an der Thyreoidea nicht lediglich ein Teilsymptom der allgemeinen Bestrahlungskachexie gewesen ist. Daß gerade beim Kaninchen schon durch einmalige, auch an anderen Körperregionen, etwa am Bauche vorgenommene Verabfolgung von Röntgenstrahlen eine fortschreitende und zum Tode führende Kachexie eingeleitet werden kann, haben spätere, in anderem Zusammenhange vorgenommene Versuche von *Strauß* und *Rother* sowie von *Tsukamoto* ergeben.

Am histologischen Bilde gemessen erweist sich somit das normale Schilddrüsengewebe keinesfalls als besonders strahlenempfindlich. Was nun die basedowisch veränderte Schilddrüse betrifft, so liegen planmäßige Studien über ihre histologische Beschaffenheit nach Bestrahlung nicht vor. Tierversuche kamen bisher nicht in Frage, weil die experimentelle Erzeugung eines Basedow nicht

gelingt. Zwar kann bei Hunden ein dem Morbus Basedowii ähnlicher Zustand durch intravenöse Injektion von Preßsaft aus Basedowstrumen oder durch intraperitoneale Injektion von gewöhnlichem Strumabrei (*Baruch*, zit. nach *Baum*) hervorgerufen werden, doch sind die Schilddrüsen derartig vorbehandelter Tiere noch nicht zum Studium der Bestrahlungswirkung verwendet worden.

Beim Menschen liegen bislang nur Einzelbeobachtungen an Basedowkranken vor, die nach einer Strahlenbehandlung später der chirurgischen Therapie zugeführt worden waren. Einheitliche histologische Befunde als Ausdruck des Bestrahlungseffektes sind dabei nicht zu verzeichnen gewesen. *Hildebrand* hat außer den noch zu besprechenden Kapselverwachsungen und Nekrotisierung in den äußersten Schichten keine tiefergehenden Einwirkungen gesehen. *A. Kocher* konnte bei der Untersuchung bestrahlter Basedowstrumen keinen irgendwie deutlichen Unterschied gegenüber nichtbestrahlten feststellen. Auch *Rave* erwähnt einen negativen Befund. *Murray* beschreibt bei einem vor der Operation 11mal bestrahlten Schilddrüsenlappen diffuse, interalveoläre Bindegewebswucherung auf Kosten des Drüsenparenchyms.

Bei der gewöhnlichen Struma berichtet *Pfeiffer* über bisweilen gesehene gelatinöse Aufquellung des Bindegewebsstromas und seltene, teils follikuläre, teils interstitielle Blutungen, er konnte aber keine Veränderungen finden, die mit Sicherheit auf die Bestrahlung zurückzuführen gewesen wären. *Ptach* fand bei der Untersuchung einer 18mal bestrahlten und dann entfernten Struma ein stark papillär gewuchertes Adenom ohne brauchbares Kolloid, hyaline Degeneration des Bindegewebes, leukocytäre Infiltration und Körnung des Parenchyms.

Prym kommt auf Grund zahlreicher eigener histologischer Untersuchungen bestrahlter menschlicher Schilddrüsen und unter Berücksichtigung des Schrifttums zu dem Schlusse, daß bisher eine Strahlenwirkung auf die Schilddrüse nicht sichergestellt ist.

Wie wir früher bereits erwähnten, finden sich als wichtiges Merkmal der Basedowstruma Lymphocytenhaufen, an denen Keimzentren wie in regulären Lymphdrüsen beobachtet wurden. Die Lymphocytenansammlungen liegen mit Vorliebe in den bindegewebigen Septen und erreichen zwar bisweilen eine respektable Ausdehnung, doch sind sie in manchen Fällen recht spärlich, so daß man mehrere Gesichtsfelder bei 80facher Vergrößerung durchmustern muß, um die Rundzellen zu entdecken. Immerhin ist bemerkenswert, daß *Wegelin* sie in 74 von 81 untersuchten Basedowkröpfen, also in 91% aller Fälle, fand. Im allgemeinen waren sie um so zahlreicher, je unregelmäßiger das Epithel und je spärlicher das Kolloid war.

Für den Strahlenbiologen haben dise Lymphocytennester insoferne erhöhtes Interesse, als die Lymphzellen ja erfahrungsgemäß hochempfindlich gegen Röntgenstrahlen sind. Da sie nun, wie wir soeben ausgeführt haben, gerade für die Basedowschilddrüse charakteristisch sind und anderseits die klinische Erfahrung wiederum gerade beim Morbus Basedowii eine Beeinflussung durch Bestrahlung der Schilddrüse erkennen läßt, lag es nahe, an einen ursächlichen Zusammenhang der beiden Phänomene zu denken. Tatsächlich weist *Paul Krause* darauf hin, daß sich das Volumen der Schilddrüse mit dem Zurückgehen

der lymphocytären Infiltrate verkleinern muß; darüber hinaus stellt er aber auch noch zur Diskussion, ob die bei der Zerstörung der Lymphocyten freiwerdenden Stoffe eine Art Gegengiftwirkung entfalten; freilich seien experimentelle Beweise für eine solche Auffassung einstweilen noch nicht erbracht.

Auf Grund unserer bisherigen Erörterungen über die biologische Strahlenwirkung auf die Schilddrüse gelangen wir somit zu dem Eindruck, daß das Schilddrüsengewebe sich als resistent gegenüber den therapeutisch zur Anwendung kommenden Strahlendosen verhält, jedenfalls konnten wir keine experimentellen Stützen für die Auffassung gewinnen, daß der offensichtlich sehr bedeutende und später noch zu schildernde Effekt der Röntgenstrahlen auf den Ablauf der *Basedow*schen Krankheit lediglich auf eine Zerstörung von Zellen zurückzuführen ist. Was wir bei dem sterilisierenden Effekt einer Bestrahlung der Keimdrüsen direkt histologisch verfolgen können, oder was uns nach der Bestrahlung leukämischer Organe durch die massenhafte Ausscheidung von Harnsäure, jenes Abbauproduktes der Zellkernsubstanzen, ohneweiters klar vor Augen tritt, nämlich eine ausgiebige Zerstörung lebender Zellen als Folge der Bestrahlung, das können wir an der Schilddrüse nicht erkennen.

Hinsichtlich der ersten von uns oben aufgezählten Teilfunktion, nämlich der Inkretproduktion innerhalb der Follikelzellen, dürfte somit eine Deutung der Strahlenwirkung etwa in der Weise, daß diese Inkretproduktion durch Abtötung einer Anzahl von Follikelepithelzellen mehr oder weniger gehemmt wird, mangels der erforderlichen experimentellen Belege als unwahrscheinlich zu erklären sein.

Wie soll aber dann die Strahlenwirkung gedeutet werden?

Es bleiben noch zwei Wege übrig. Entweder man hält an der zellabtötenden Wirkung der Strahlen fest und sagt, daß bei einer jeden Verabfolgung von Röntgenstrahlen auch hochempfindliches Gewebe mitgetroffen wird, daß also stets Zellen zu grunde gehen — im Falle der Schilddrüsenbestrahlung etwa die besagten lymphocytären Elemente — und erklärt dann die weiteren Wirkungen mit dem Einflusse, den die Zerfallsprodukte ihrerseits auf die biologischen Vorgänge in der Schilddrüse ausüben.

Hierzu sei bemerkt, daß die Wirkung solcher Abbautoxine, die man wohl auch als Nekrohormone aufgefaßt hat, auf dem Umwege über den allgemeinen Säftestrom vor sich gehen müßte, da ja die lympathischen Elemente im Stroma liegen und keinen unmittelbaren Kontakt mit den Follikelepithelzellen oder dem Follikelinhalt haben. Man müßte ferner den Abbauprodukten der genannten Lymphzellen besondere specifische Eigenschaften zuschreiben, denn es sind bisher keine Beobachtungen bekannt geworden, daß die Bestrahlung irgendwelcher anderer lymphatischer Organe einen ähnlichen Einfluß auf den Verlauf der *Basedow*schen Krankheit ausgeübt hätte, wie die Bestrahlung der Schilddrüse selbst. Alles in allem erscheint die soeben angedeutete Erklärungsweise nicht sonderlich einleuchtend.

Viel näher liegt es, eine Beeinflussung der inkretorischen Funktion der Schilddrüse durch die Strahlenwirkung anzunehmen. Es soll dabei sofort betont werden, daß eine experimentelle Nachprüfung dieser

Annahme allerdings vorerst nicht durchführbar ist, vielmehr kann es sich bei dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens nur darum handeln, zu untersuchen, inwieweit unsere sonstigen Kenntnisse von der Wirkungsart der Strahlen eine Beeinflussung von Zellfunktionen überhaupt plausibel erscheinen lassen.

Es kann im Rahmen der vorliegenden Abhandlung nur kurz erwähnt werden, welche Angriffspunkte für die Röntgenstrahlen oder die diesen wesensgleichen γ-Strahlen des Radiums durch die Ergebnisse der experimentellen Strahlenbiologie am organisierten Substrat bisher aufgedeckt worden sind.

An kolloidalen Lösungen, namentlich Eiweißlösungen, wurde von vielen Untersuchern mit großer Regelmäßigkeit nach Bestrahlung eine Änderung des kolloidalen Zustandes im Sinne einer Vergröberung der dispersen Phase beobachtet, verbunden mit Denaturierungserscheinungen. Ferner kann sich unter der Bestrahlung die Wasserstoffionenkonzentration ändern. Ein weiteres Angriffsgebiet für die strahlende Energie bilden die Grenzflächen zwischen zwei verschiedenen Phasen, worüber Studien an den Membranen der roten Blutkörperchen vorliegen. Hierher gehören auch die Beobachtungen über die histochemisch nachgewiesene Wanderung von Ionen unter dem Einflusse der Strahlen. Weiterhin ließ sich zeigen, daß die katalytische Wirkung von Eisen, der ja auch für biologische Vorgänge eine große Bedeutung zugeschrieben wird, durch Röntgenstrahlen zu beeinflussen ist. Endlich sind auch direkte chemische Umsetzungen bekannt, die sich unter dem Einflusse der Röntgen- oder γ-Strahlen vollziehen. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß die Bestrahlung der Schilddrüse auch unmittelbar in die früher gekennzeichneten chemischen Vorgänge in der Drüse eingreift (Näheres über die eben angedeuteten Strahlenwirkungen findet der Leser in der Zusammenstellung des Verfassers im Handbuche der gesamten Strahlenheilkunde, herausgegeben von *Paul Lazarus,* oder in der Habilitationsschrift des Verfassers).

Es wird ohneweiters zuzugeben sein, daß physikalisch-chemische Vorgänge, über deren Beeinflußbarkeit durch die strahlende Energie soeben kurz berichtet wurde, auch für die subtilen Reaktionen, die wir bei der Erörterung der einzelnen inkretorischen Teilfunktionen der Schilddrüse besprochen hatten, in Frage kommen.

Von pathologisch-anatomischer Seite hat erst kürzlich *Domagk* die Frage der Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen kritisch erörtert und ist dabei zu dem Schlusse gekommen, daß auch beim Basedow die Strahlenwirkung auf Schädigung der Drüsenzellen beruht, die allerdings mit histologischen Methoden nicht erkannt werden könne. Auch *Nemenow* führt die Wirkung der Strahlen lediglich auf Zellschädigung zurück.

Es will mir scheinen, als ob hier gegenüber den von mir gemachten Ausführungen mehr ein Gegensatz in der Ausdrucksweise, als ein sachlicher Widerspruch besteht. Das Wort Schädigung habe ich vermieden und lieber von Beeinflussung gesprochen. Alles weist jedenfalls darauf hin, daß diese Beeinflussung weniger den proliferatorischen als den funktionellen oder sekretorischen Teil der Zelltätigkeit

betrifft, wobei ich mich in Übereinstimmung mit *Borak* befinde. Mehr läßt sich zur Zeit nicht erweisen, insbesondere auch nichts darüber, ob etwa eine der aufgezählten Teilfunktionen bevorzugt durch die strahlende Energie beeinflußbar ist.

KLINISCH-THERAPEUTISCHER TEIL.

Nach diesem, wie unumwunden zugegeben werden soll, unbefriedigenden Ergebnis des Versuches, die Strahlenwirkung auf die Schilddrüse vom Experiment ausgehend zu erklären, wollen wir nunmehr die Strahlenbehandlung der Schilddrüsenerkrankungen vom praktisch-klinischen Standpunkte aus besprechen. Für die Anordnung sei dabei die therapeutische Bedeutung, welche der Strahlenbehandlung zukommt, maßgebend, deshalb soll begonnen werden mit der

Strahlenbehandlung des Morbus Basedowii und der Hyperthyreosen.

An der Spitze unserer Betrachtung können wir den klinischen Eindruck verzeichnen, daß bei erfolgreicher Bestrahlung der Schilddrüse alle Symptome der *Basedow*schen Krankheit, an welchen Organsystemen sie auch immer manifest gewesen sind, allmählich verschwinden und normalem Verhalten Platz machen. Man ist deshalb wohl berechtigt, die Strahlenbehandlung als ätiologische Therapie zu bezeichnen im Gegensatz zu den symptomatischen Maßnahmen, die sich nur gegen das eine oder andere Krankheitszeichen wenden.

Der eben geschilderte Erfolg wird freilich durchaus nicht in allen Fällen vollkommen erreicht. Im folgenden seien die Verlaufseigentümlichkeiten nach der Strahlenanwendung geschildert.

Die Struma basedowiana kann sehr verschiedenen Umfang haben, wobei ihre Größe durchaus nicht der Schwere der Erkrankung proportional zu sein braucht. Auf die Bestrahlung pflegt die Struma sich nicht sofort zu verkleinern, vielmehr sieht man vielfach zunächst eine vorübergehende, höchstens ein paar Tage lang anhaltende Volumenzunahme. Die Verkleinerung des Organs folgt in der Regel erst nach Wochen. Dieses Verhalten ist bemerkenswert insoferne, als die klinische Beobachtung anderer Symptome auf eine sehr viel schnellere Beeinflussung der Thyreotoxikose durch die Strahlen schließen läßt. So gehen sehr häufig die starken Erregungszustände, das Beklemmungsgefühl, die Schlaflosigkeit schon wenige Tage nach der Bestrahlung zurück, nachdem auch diese Symptome unmittelbar nach der Strahlenanwendung gelegentlich eine vorübergehende Steigerung aufwiesen. Auch der Tremor schwindet oft erfreulich rasch. Die prompte Besserung der nervösen Symptome kehrt in allen Berichten über die Röntgenstrahlenwirkung regelmäßig wieder. Erst erheblich später stellen sich objektive Zeichen der Besserung an der Schilddrüse selbst ein. Mit der Verkleinerung pflegt auch ein Nachlassen der starken Pulsationsphänomene am Halse und des Gefäßschwirrens über der Drüse einzutreten.

Was die Kreislauferscheinungen weiterhin betrifft, so gehört die Tachykardie zu den schwerer zu beseitigenden Störungen, doch ist es in der Regel so, daß der meistens recht prompt erfolgenden Minderung der Intensität der Herzaktion auch die Zurückführung der Pulsfrequenz auf hochnormale und später auf normale Werte in längerem, oft Monate betragendem Abstande nachfolgt. Auch die auf der Höhe der Erkrankung nicht seltenen Arhythmien und Herzgeräusche schwinden bei günstig beeinflußten Fällen. Besonders hartnäckig ist der Exophthalmus, der in manchen im übrigen als geheilt zu betrachtenden Fällen bestehen bleibt. Doch berichten zahlreiche Autoren, denen sich auch der Verfasser anschließen kann, daß in solchen Fällen der Exophthalmus noch nach Jahren geringer werden, ja sogar völlig verschwinden kann.

Erscheinungen am Verdauungstractus, Durchfälle oder Erbrechen oder beides zugleich, komplizieren das Krankheitsbild nicht selten, auch diese Störungen hören im Falle erfolgreicher Strahlenbehandlung auf. Das gleiche ist von den Stoffwechselstörungen zu berichten. Groß ist die Zahl der Beobachtungen, daß eine fortgesetzte Abnahme des Körpergewichtes erst nach Einleitung der Strahlentherapie zum Stillstand kam. Den unmittelbarsten Einblick in die Eigenart der thyreotoxischen Stoffwechselstörung erlaubt die Verfolgung des Sauerstoffverbrauchs bei möglichst vollkommener Muskelruhe des Individuums. Dieser sog. Grundumsatz ist beim Basedow oft beträchtlich vermehrt. Zahlreiche Berichte der verschiedensten Autoren aus neuerer Zeit lassen erkennen, daß auch diese Störung bei erfolgreicher Strahlentherapie ausgeglichen wird.

Die eben gegebene Schilderung läßt die an den Anfang gestellte Behauptung gerechtfertigt erscheinen, daß die Strahlentherapie die vielgestaltigen Symptome der *Basedow*schen Krankheit auf der ganzen Linie zum Schwinden zu bringen oder zum mindesten im Sinne einer Zurückführung zur Norm günstig zu beeinflussen vermag.

Technik der Bestrahlung.

Für die Strahlenanwendung bei der Schilddrüsenerkrankung kommen nur durchdringende Röntgenstrahlen oder γ-Strahlen des Radiums bzw. anderer radioaktiver Substanzen in Frage.

a) Röntgenstrahlen.

Die verschiedenen Autoren weichen in vielen Einzelheiten bei der Beschreibung der Technik ab. Es können deshalb nur allgemeine Richtlinien gegeben werden.

Es herrscht im großen und ganzen Übereinstimmung des Urteils darüber, daß die Verwendung von ungefilterten oder schwach gefilterten Röntgenstrahlen nicht in Frage kommt, einmal weil die Haut des Basedowkranken erhöht strahlenempfindlich zu sein pflegt und zum anderen wegen der zu geringen Tiefenwirkung der weichen Strahlen. Durch ein Filter von mindestens 3 *mm* Aluminium wird man daher die

weichsten Anteile des aus der Röhre kommenden Strahlengemisches herausfiltrieren müssen. Die Filterdicken schwanken in den Angaben etwa zwischen 3 *mm* Al und 0·5 *mm* Cu + 1 *mm* Al. Die zur Verwendung kommende Röhrenspannung richtet sich nach dem gewählten Filter. Allgemein kann gesagt werden, daß wenigstens etwa 85 Kilovolt (Scheitelspannung) für eine erfolgreiche Therapie erforderlich sein dürften. Auf der andern Seite dürfte das wesentliche Überschreiten von 140 Kilovolt keine erheblichen Vorteile bringen, da eine allzu harte Strahlung in der mittleren Tiefenlage, welche der Schilddrüse entspricht, nicht genügend stark absorbiert wird, dafür aber tiefer gelgene Schichten unnötig stark mitbestrahlt werden. Damit soll nicht gesagt sein, daß mit der z. B. bei der Carcinomtherapie gebräuchlichen schwergefilterten, mit 200 Kilovolt erzeugten, überharten Strahlung auch Erfolge bei der Schilddrüsenbehandlung zu erzielen wären. Jedenfalls sind auch schon vor Verwendung der modernsten Apparate mit den höchsten Spannungen in der Schilddrüsentherapie vorzügliche Resultate erzielt worden.

Die bestrahlte Körpergegend umfaßt außer dem eigentlichen Schilddrüsenbezirk am Halse in der Regel noch das oberste Drittel des Brustbeins, damit auch die Thymusdrüse getroffen wird. Hierzu eine kurze Erläuterung:

Übereinstimmende Befunde zahlreicher Pathologen zeigten, daß bei der Mehrzahl der Basedowkranken die Thymusdrüse erheblich vergrößert gefunden wird. Meistens handelt es sich dabei um supranormale Parenchymwerte mit vorwiegender Vermehrung des Rindengewebes. Nach längerer Krankheitsdauer treten dazu bisweilen Zeichen von Involution, so daß aber immer noch eine gewisse Ähnlichkeit mit der überwertigen Basedowthymus erkennbar bleibt (*Hammar,* zit. nach *Wegelin*).

Über die gegenseitigen Beziehungen zwischen Schilddrüse und Thymusdrüse werden zwei Anschauungen vertreten. Die einen nehmen an, daß die Thymushyperplasie erst im Laufe der *Basedow*schen Krankheit im Anschluß an die Schilddrüsenveränderung auftritt, daß also der Hyperthyreoidismus einen thymusexcitatorischen Einfluß ausübt. Nach den anderen handelt es sich um eine primäre konstitutionelle Veränderung der Thymusdrüse, ja einige Autoren (*Klose* u. a.) gehen so weit, von einem „thymogenen Basedow" zu sprechen.

Die praktische Bedeutung des Thymusbefundes trat nun weiterhin hervor, als von chirurgischer Seite darauf aufmerksam gemacht wurde, daß eine große Anzahl derjenigen Basedowkranken, die im Anschluß an eine Schilddrüsenoperation gestorben waren, bei der Sektion eine besonders auffallende Thymushyperplasie aufwiesen.

Es lag nahe, daß unter diesen Umständen das Bestreben der Chirurgen rege wurde, nicht nur die Schilddrüse, sondern auch die Thymusdrüse operativ zu verkleinern. Der erste von *Garré* 1911 operierte Fall wurde von *Capelle* und *Bayer* mitgeteilt. Später hat sich besonders *v. Haberer* des Verfahrens angenommen. Er berichtet 1920 über 35 Fälle, bei denen Schilddrüse und Thymus partiell reseziert wurden. In keinem Falle kam es zu einem Rezidiv der Krankheit. Von den 3 Todesfällen *v. Haberers* war einer durch Herzinsuffizienz, die

beiden anderen durch postoperativen Hyperthyreoidismus bedingt. *Schumacher* und *Roth* berichten über einen von *Sauerbruch* (1912) operierten Fall, bei dem nach vorausgegangener erfolgloser Unterbindung der Schilddrüsenarterien erst die Entfernung einer 49 *g* schweren Thymusdrüse eine Besserung brachte, die sich aber nur auf die vorher bestehende hochgradige Myasthenie erstreckte, während die eigentlichen Basedowsymptome nicht beeinflußt worden waren. Besserung der beginnenden Herzinsuffizienz bei *Basedow*scher Krankheit durch die Thymektomie beschreibt *Gerhardt* an 2 Fällen. Auch *Pribram* berichtet über Beseitigung einer schweren Herzinsuffizienz durch Strumaoperation und gleichzeitige Thymusentfernung.

Für den Röntgenologen gewinnen die dargelegten Verhältnisse ein ganz besonderes Interesse deswegen, weil das Thymusgewebe zu den strahlenempfindlichsten unter allen Körpergeweben gehört (*Salus*; *Aubertin* und *Bordet*; *Rudberg*; *Regaud* und *Crémieu*; *Eggers*; *Franchetti* u. a.).

Damit waren die Voraussetzungen gegeben, die eine Bestrahlung der Thymusgegend beim Basedowkranken nutzbringend erscheinen ließen. Sie hat sich in zweifacher Hinsicht eingebürgert:

Zunächst wird sie als prophylaktische Maßnahme vor einer Schilddrüsenoperation empfohlen (*Hildebrand, Cheever*), auch *A. Kocher,* der im übrigen der Röntgentherapie der *Basedow*schen Krankheit gegenüber einen zurückhaltenden Standpunkt einnimmt, setzt sich für die Bestrahlung der Thymusgegend vor Operationen ein. Einen biologischen Nachweis, daß durch eine derartige Bestrahlung tatsächlich zellreiches Gewebe abgebaut wird, suchten *Rother* und *Szegö* dadurch zu erbringen, daß sie experimentell darlegten, wie nach der Bestrahlung der Thymusgegend von Basedowpatienten die Menge der endogenen Harnsäure im Urin zunimmt.

Weitaus verbreiteter ist die Bestrahlung der Thymusgegend als Ergänzung der Schilddrüsenbestrahlung bei der Strahlenbehandlung aller Fälle von Hyperthyreoidismus geworden. Nach den ersten Mitteilungen von *Störck* und von *Sinosersky* aus der Vorkriegszeit wiesen *Nordentoft* und *Blume* (1920) auf ausgezeichnete Erfolge der kombinierten Thyreoidea-Thymus-Bestrahlung an 100 Fällen hin. Seitdem ist dieses Vorgehen zum Verfahren der Wahl geworden. Auch *Holfelder* bezeichnet die Einbeziehung der Thymusdrüse in den Bestrahlungsbereich gelegentlich einer zusammenfassenden Darstellung als einen wesentlichen Fortschritt.

Auch von den Ovarien aus hat man die *Basedow*sche Krankheit strahlentherapeutisch zu beeinflussen gesucht (*Mannaberg, Wagner, Salzmann, Groedel, Manfr. Fraenkel* u. a.). Dieses Vorgehen vermochte sich aber bisher nicht einzuführen, weil zahlreiche Beobachtungen vorliegen, nach denen umgekehrt Eierstocksbestrahlungen, die aus gynäkologischen Gründen ausgeführt worden waren, vom Ausbruche einer *Basedow*schen Krankheit gefolgt wurden (*v. Graff*; *Fleischner* u. a.). Die Frage der Zulässigkeit und Zweckmäßigkeit der Ovarialbestrahlungen bei der *Basedow*schen Krankheit ist heute noch gänzlich ungeklärt.

Die Verabfolgung der Röntgenstrahlen geht demnach in praxi etwa folgendermaßen vor sich:

Der Patient liegt auf dem Rücken, der Kopf ist flach gelagert und nach einer Seite gedreht. Man muß die Lagerung so vornehmen, daß die zu bestrahlende Gegend des Halses möglichst wenig zwischen den vorstehenden Teilen des Brustbeines einerseits und des Unterkiefers anderseits zurücksinkt. Gegebenenfalls leistet ein im Rücken unter die Gegend der Vertebra prominens gelegter Sandsack gute Dienste. Es ist sehr empfehlenswert, sich eines am Röhrenträger befestigten sog. Bestrahlungstubus zu bedienen, der gleichzeitig Abstand und Feldbegrenzung sowie Fernhaltung der Strahlen von der Umgebung gewährleistet. Die Feldgröße beträgt zweckmäßig 6×8 *cm*, die Fokushautdistanz 25 *cm*. Es empfiehlt sich, einen kleinen Zwischenraum von wenigen Millimetern zwischen Tubusplatte und Haut zu lassen, damit der oft stark erregte Patient kein Beklemmungsgefühl empfindet. Auch ist es vielleicht nicht überflüssig, zu empfehlen, die Röntgenröhre stets so anzuordnen, daß ihre Längsachse quer zur Längsrichtung des Körpers der bestrahlten Person steht, damit die hochspannungsführenden Zuleitungen nicht in zu große Höhe des Patienten kommen und sich der Strom nicht etwa durch Funkenübergang einen Weg durch den Körper bahnen kann. Diese Vorsichtsmaßnahme ist selbstredend überflüssig, wenn, wie bei den modernen Therapiestativen, die ganze Röhre mit ihren Zuleitungen in ein Metallgehäuse eingeschlossen ist.

Die Anordnung der Felder wird verschiedenartig ausgeübt. Vielen Autoren und auch dem Verfasser hat es sich bewährt, je ein Feld auf den rechten und linken Schilddrüsenlappen und ein drittes auf die Thymusgegend zu verabfolgen. Bei den Schilddrüsenfeldern ist das Palpationsergebnis maßgebend. Die Richtung des Zentralstrahls ist jeweils etwas medianwärts geneigt. In der Mittellinie selbst bleibt auf diese Weise ein 1—2 *cm* breiter Raum zwischen den beiden Seitenfeldern frei. Muß auch die Gegend des Isthmus wegen besonders strumöser Veränderung an dieser Stelle bestrahlt werden, so müssen entweder die Seitenfelder näher aneinandergerückt werden, oder es muß ein besonderes Feld auf die Mitte verabreicht werden; in beiden Fällen ist der Kehlkopf alsdann mit Blei abzudecken.

Die Thymusgegend wird etwa unter der Drosselgrube und dem Manubrium sterni angenommen. Man wähle das Einfallsfeld etwa 9×9 *cm*. Vermutet man Thymusvergrößerung und beabsichtigt eine vornehmliche Beeinflussung dieses Organs, so wird man mit Vorteil einen Strahlentubus 10×15 *cm* benutzen, in diesem Falle allerdings den Fokusabstand auf 30 *cm* vergrößern.

Was die Strahlenmenge betrifft, die bei jedem einzelnen Felde zur Anwendung gelangt, so ist die Technik der einzelnen Autoren zwar beträchtlich verschieden, doch pflegt die Mehrzahl einer fraktionierten Verabfolgung von Teildosen den Vorzug zu geben, wodurch sich die gesamte Behandlung über einen nach Monaten zählenden Zeitraum erstreckt. Damit man im Laufe einer so langen Behandlung die Übersicht nicht verliert und insbesondere durch Summationswirkungen keinen Schaden stiftet, muß man sich an eine übersichtliche Gliederung des Bestrahlungsplanes halten. Die Verständigung wird erleichtert, wenn man sich an die bewährten Begriffe „Einzelbestrahlung, Sitzung, Serie“ hält. Unter einer Sitzung versteht man die an einem Tage vorgenommenen Einzelbestrahlungen. Zu einer Serie werden alle die Sitzungen zusammengefaßt,

die man zeitlich zusammenhängend hintereinander verabfolgt, um dann eine größere Pause eintreten zu lassen. Demgemäß wird die Sitzungspause nur 1 Tag bis etwa $^1/_2$ Woche betragen, die Serienpause dagegen in der Regel 3—4 Wochen.

Auf das einzelne Feld gibt man etwa $^1/_3$ HED, oder in neuerer Bezeichnung etwa 180 deutsche R. Die beiden Thyreoideafelder und das Thymusfeld werden in Zwischenräumen von 1 Tag, im ganzen also innerhalb von 5 Tagen, bestrahlt. Dann folgt eine Serienpause von 2—3 Wochen, worauf die 3 Bestrahlungen in gleicher Dosis wiederholt werden. Wegen der in den Pausen erfolgenden Erholung der Gewebe darf man erfahrungsgemäß vier solcher Serien mit den kurzen Pausen von je 2—3 Wochen verabfolgen. Dann muß aber unter allen Umständen eine mindestens 6 Wochen lange bestrahlungsfreie größere Pause eingelegt werden. Ist nach Ablauf dieser großen Pause eine weitere Behandlung angezeigt, so dürfen weitere 2—3 der vorgenannten Serien appliziert werden.

Von dem soeben skizzierten Bestrahlunsplane, der im wesentlichen mit einer großen Anzahl von Berichterstattern übereinstimmt, gibt es mannigfache Abweichungen, die hier nur prinzipiell kurz gestreift werden sollen.

Zunächst die Zahl der Felder. Viele Autoren bevorzugen ein großes, die ganze Thyreoidea- und Thymusgegend umfassendes Feld, das sie aus größerer Entfernung (mindestens 30 *cm*) bestrahlen, zumeist unter Abdeckung des Kehlkopfes. Auf homogene Tiefendurchdringung legt *Holfelder* auch bei der Schilddrüsenbestrahlung Wert.

Anderseits kann auch die Zahl der Einfallsfelder vermehrt werden, indem beiderseits ein Feld von seitlich-rückwärts hinzugenommen wird. Der Patient hat hierbei flache Bauchlage einzunehmen. Bei ausgedehnteren Strumen habe auch ich diese Modifikation mit Vorteil angewandt.

Wichtiger ist die Dosierungsfrage.

Nordentoft und *Blume* (St-Josephs-Hospital zu Aarhus) berichteten 1920 über besonders gute Erfolge an 100 Basedowfällen. Sie verabfolgten jedem der 3 oben beschriebenen Felder (2 auf Schilddrüse, 1 auf Thymus) jedesmal annähernd eine volle HED. In dieser Arbeit wurde auf die Wichtigkeit der Mitbestrahlung der Thymusdrüse hingewiesen, insofern ist sie richtunggebend geblieben, dagegen haben sich die hohen, auf einmal zu verwendenden Bestrahlungsdosen nicht einzubürgern vermocht, da sie in einer nicht geringen Zahl von Fällen heftige Röntgenintoxikationserscheinungen, Übelkeit, Erbrechen auslösen, was bei Basedowpatienten besonders unerwünscht ist. Auch schwere Heiserkeit wurde beobachtet. Vor allem aber gestattet eine fraktionierte Bestrahlung ein besseres Individualisieren im Einzelfalle und eine sicherere Vermeidung unerwünschter funktioneller Überbeeinflussung im Sinne der Erzeugung eines Myxödems.

Nach der anderen Seite von dem oben vorgeschlagenen Bestrahlungsplane weichen diejenigen Autoren ab, die erheblich kleinere Dosen als $^1/_3$ HED bei der einzelnen Bestrahlung anwenden, dafür aber etwa jeden zweiten Tag wochenlang bestrahlen. Zweifellos lassen sich auch auf diese Weise gute Resultate erhalten, doch ist die Übersicht über die verabfolgte Gesamtstrahlenmenge erschwert, und

man wird doppelt auf der Hut sein müssen, daß nicht auch bei diesem Vorgehen durch Summationserscheinungen ein unerwünscht starker Effekt erzielt wird.

Der Nutzen der fortlaufenden Grundumsatzbestimmung geht aus den Publikationen von *Róth, Sandiford, Holfelder* u. a. eindrucksvoll hervor. *Kruchen* sowie *Jenkinson* machen auf das vorübergehende Ansteigen des Grundumsatzes nach der Bestrahlung aufmerksam.

Folgende praktische Winke seien für die Röntgenstrahlenbehandlung noch mitgeteilt:

Dem erregten Basedowkranken ist beruhigend zuzusprechen. Er muß von der Gefahrlosigkeit der Behandlung überzeugt sein und wissen, daß sofort Hilfe zur Stelle ist, falls ihn etwa Angstgefühl während der Bestrahlung übermannen sollte. Insbesondere ist er wegen des häufig bestehenden Triebes zu ausfahrenden Bewegungen darauf hinzuweisen, daß er die Röntgenröhre und die Zuführungskabel nicht berühren darf. Störend wird oft von den Patienten ein mit statischen Aufladungen zusammenhängendes, bisweilen geradezu schmerzhaftes Prickeln wahrgenommen, am meisten an der Brust- und Schultergegend. Dieser Unannehmlichkeit, die bei erregten Patienten die Durchführung der Sitzung in Frage stellen kann, wird durch Bedeckung der betreffenden Teile mit Bleigummi vorgebeugt. Das ebenfalls lästige Sträuben des Kopfhaares infolge der Hochspannung läßt sich durch ein Kopftuch vermeiden. Endlich ist es wichtig, daß der Patient darüber aufgeklärt wird, es könne sich möglicherweise zunächst eine vorübergehende Steigerung seiner subjektiven Beschwerden einstellen und weiterhin soll der Kranke wissen, daß ein Erfolg der Behandlung nicht selten erst nach Wochen oder Monaten in Erscheinung tritt.

Der Basedowkranke gehört während der ganzen Dauer der Strahlenbehandlung in die Beobachtung eines internistisch geschulten Arztes.

Bei starker Unruhe oder schweren kardialen oder intestinalen Symptomen oder bei bedrohlichem Körpergewichtssturz ist völlige Bettruhe indiziert. Häufig wird man den Kranken auch aus seinem häuslichen Milieu herausnehmen müssen. Dann wird es vorteilhaft sein, wenn er im Krankenhause selbst röntgentherapeutisch versorgt werden kann. Anderseits lassen sich leichtere Fälle in der Regel ambulant bei voller Berufstätigkeit erfolgreich mit Röntgenbestrahlung behandeln.

b) Radiumstrahlen.

Die Verwendung des Radiums in der Schilddrüsenbehandlung geschieht vor allem in Amerika in den Nachkriegsjahren in zunehmendem Maße. Von älteren Autoren sind zu nennen *Loucks, Heyerdahl,* und aus Deutschland *Gudzent,* der schon frühzeitig (1919) auf diese Behandlung hingewiesen und zuletzt 1927 gemeinsam mit *Kussat* über günstige Ergebnisse berichtet hat. Dort auch einige weitere Literaturnachweise.

Da nur die γ-Strahlung des Radiums verwendet wird, kommen stets Filter von etwa 1·5 *mm* Messing zur Anwendung, welche in Kapselform die eigent-

lichen, meist aus Platin bestehenden dünnwandigen radiumhaltigen Röhrchen umschließen. So werden alle β-Strahlen praktisch zurückgehalten. Die weitere Applikationsweise gestaltet sich etwa folgendermaßen: durch Korkklötzchen oder spezielle den Halsformen anmodellierte Träger oder in sonst geeigneter Weise werden die Radiumpräparate in einer Entfernung von 1·5—2 *cm* von der Haut durch Watte- oder Zellstoffumbau und Verband fixiert. Von diesen Radiumpräparaten werden mehrere zu gleicher Zeit angewendet. Ihre Zahl richtet sich nach der insgesamt zu bestrahlenden Fläche und nach dem Radiumgehalt jedes einzelnen Präparates. Zwei Beispiele aus der Literatur mögen weitere Erläuterung geben. *Stevens* verwendet Röhrchen zu 10 *mg* in 2 *cm* Hautdistanz bei einer Anordnung, daß die einzelnen Radiumpräparate einen gegenseitigen Abstand von 1 *cm* haben. Auf diese Weise erfolgt gleichzeitige Bestrahlung des ganzen Areals der Struma. Bestrahlungsdauer 16 Stunden. *Gudzent* und *Kussat* empfehlen 100 *mg* Element Radium auf 6 Röhrchen gleichmäßig zu verteilen, mit 1·5 *mm* Messing zu filtern und diese 6 Präparate auf einer über die Schilddrüsengegend gebreiteten dünnen Watteunterlage regelmäßig anzuordnen, wobei Korkklötze von 1 *cm* Dicke für richtige Hautdistanz sorgen. Dauer der Bestrahlung 24 Stunden. Die Bestrahlung jeder Schilddrüsenhälfte für sich nimmt *Loucks* vor. Dabei werden 180 *mg* Radiumelement so in einzelnen Teilpräparaten über eine Schilddrüsenhälfte verteilt, daß der gegenseitige Abstand je 1 *cm,* die Hautdistanz 2 *cm* beträgt. In dieser Anordnung können die Präparate 8—10 Stunden lang liegen bleiben. Gegen die geschilderten treten andere Anwendungsweisen des Radiums, etwa in Form flächenhafter Präparate (*Rose*) oder unter Verwendung dicker Platinnadeln, die alle β-Strahlen zurückhalten und in die Schilddrüse eingestochen werden (*Muir*), völlig zurück.

Bei den angegebenen Dosen kommt es in der Regel zu gar keiner sichtbaren Hautreaktion. Nach den Berichten aller Autoren genügt in manchen Fällen bereits eine einmalige Schilddrüsenbestrahlung zur Erreichung des therapeutischen Effektes, der indessen wiederum erst nach Wochen voll in Erscheinung treten kann. Wenn erforderlich, kann die Behandlung unbedenklich nach Ablauf von 4 Wochen oder einer noch längeren Pause wiederholt und auch noch ein drittes Mal vorgenommen werden.

Nebenwirkungen der Bestrahlung.

Die unerwünschten Nebenwirkungen der Röntgen- und γ-Strahlen können gemeinsam besprochen werden.

Hautschädigungen nach der einzelnen Bestrahlung sind wohl ausgeschlossen, wenn die vorgeschlagenen Strahlenqualitäten und Dosen eingehalten werden. Die Gefahr liegt hier in etwaigen Summationswirkungen im Verlaufe der lange fortgesetzten Behandlung. Teleangiektasien, Hautatrophien, Pigmentverschiebungen, eventuell auch indurierendes Hautödem sind die bekannten Spätfolgen der Überdosierung. Es soll deshalb nochmals darauf hingewiesen werden, daß unbedingt nach mehreren Serien eine größere, etwa 2 Monate lange Pause eingelegt werden muß. Bei Einhaltung der oben genannten Richtlinien sind Hauterscheinungen nicht zu befürchten.

Bedingung ist natürlich eine genügend exakte Ausdosierung des Apparates, damit die Dosis beim einzelnen Felde größenordnungsmäßig korrekt ist.

Eine große Rolle in der Literatur haben weiterhin die Kapselverwachsungen gespielt, die angeblich als Folge von Röntgenbestrahlungen an der Schilddrüse auftreten und eine später erforderliche Operation sehr erschweren. Diese Ansicht ging auf Mitteilungen des Wiener Chirurgen *v. Eiselsberg* zurück, die dieser 1909 nach Beobachtungen an 3 Fällen gemacht hat. Seitdem sind zahlreiche Beobachtungen zu diesem Thema veröffentlicht worden (*v. d. Hütten* u. a.) und es dürfte heute die allgemeine Auffassung dahin gehen, daß zwar Kapselverwachsungen an bestrahlten Schilddrüsen auch heute noch gesehen werden, daß aber auch die nicht bestrahlte Schilddrüse nicht selten, namentlich beim Basedowkranken, Verwachsungen mit der Umgebung zeigt. Zudem sind keine Berichte über eine Undurchführbarkeit der Operation infolge von Verwachsungen bekannt geworden. Übrigens hat auch *v. Eiselsberg* selbst (1924) geäußert, daß sich bei der Vervollkommnung der Dosierung unliebsame Störungen leichter als früher vermeiden lassen und die Röntgenbehandlung des Morbus Basedowii sich in Zukunft erfolgreicher gestalten dürfte. Man ist deshalb berechtigt, die wichtige Frage, ob Röntgenbestrahlung erlaubt ist, auch wenn eine Operation später in Frage kommt, zu bejahen, jedenfalls kann die Furcht vor Verwachsungen nicht mehr eine Kontraindikation gegen die Bestrahlung ergeben.

Durch *v. Hofmeister* ist an einer Reihe von sehr eindrucksvollen Krankengeschichten darauf hingewiesen worden, daß der Kehlkopf durch große Strahlendosen, wie sie bei der Carcinomtherapie zur Anwendung kommen, aufs schwerste geschädigt werden kann. Im Verlaufe der Schilddrüsenbestrahlungen ist es bisher niemals, abgesehen von vorübergehender Heiserkeit, zu Schädigungen des Kehlkopfes gekommen. Immerhin wird es empfehlenswert sein, wie oben empfohlen wurde, bei Bestrahlung von beiden Seiten einen Streifen in der Mitte frei zu lassen oder die Kehlkopfgegend sorgfältig abzudecken.

Schließlich ist aus theoretischen Erwägungen heraus eine Gefahr der Strahlentherapie darin zu sehen, daß sie über das Ziel hinausschießen und ein Myxödem erzeugen kann. Beobachtungen dieser Art sind äußerst selten mitgeteilt worden (*Speder*; *Howell*; *Wagner v. Jauregg*; *Cordua*; *Haudek*; *Richardson*). In den meisten dieser Fälle trat das Myxödem viele Monate, bisweilen Jahre nach der anfänglich erfolgreich durchgeführten Strahlenbehandlung auf. Die Tatsache, daß auch ein unbehandelter Basedow in Myxödem umschlagen kann und daß auch nach rite durchgeführter partieller Strumektomie sich ein schwer myxödematöser Zustand entwickeln kann (*F. Munk*), erschwert die Beurteilung ungemein, ob die oben mitgeteilten Fälle von Myxödem tatsächlich auf das Konto der Strahlenbehandlung kommen. Auf alle Fälle wird man die Gefahr des Überdosierens zu vermeiden haben durch fraktionierte Verabfolgung von Teildosen sowie durch individuelle Kontrolle während der ganzen Strahlenbehandlung. Insbesondere ist auf den Grundumsatz zu achten. Rapide Senkung auf normale oder unternormale Werte ist stets ein Signal, die Behand-

lung zu unterbrechen. Aber auch die eindrucksmäßige Verwertung der vor jeder Bestrahlung verzeichneten klinischen Beobachtung der nervösen Symptome, der Herzaktion, des Körpergewichtes wird die Entscheidung ermöglichen, ob weiter bestrahlt oder zugewartet werden soll.

Berichte einzelner Autoren über praktische Erfahrungen mit der Strahlenbehandlung des Morbus Basedowii.

Nachdem die Literatur über die Röntgenbehandlung der Strumen und des Morbus Basedowii bis zum Jahre 1915 von *Lüdin* zusammengestellt worden war, hatte der Verfasser in seinem Beitrage „Die Röntgenbehandlung der *Basedow*schen Krankheit" zum Band III des Lehrbuches der Strahlentherapie, herausgegeben von *Hans Meyer,* über die wichtigsten einschlägigen Publikationen der Nachkriegszeit bis 1924 ausführlicher berichtet. Aus Gründen der Raumersparnis sei auf diese Zusammenstellung hingewiesen, welche auf die Arbeiten folgender Autoren eingeht:

Stepp und *Wirth* (1918); *Nordentoft* und *Blume* (1920); *Fried* (1922); *Burrows* und *Morison* (1920); *Allison, Beard* und *McKinley* (1921); *Haudek* und *Kriser* (1922); *Freund,* New York (1923); *Means* und *Holmes* (1923); *Richardson* (1923); *Biermann* (1923); *Edling* (1923); *J. F. Fischer* (1921); *Sielmann* (1923); *Rother* (1923).

Im Schrifttum der letzten Jahre befassen sich folgende Autoren mit zusammenfassender Wiedergabe ihrer Resultate:

Dunham blickt auf eine 22jährige Erfahrung in der Röntgenbehandlung des Basedow zurück, weshalb seiner Beurteilung besonderes Gewicht beizulegen ist. Soweit nicht bereits bleibender Schaden am Herzen entstanden ist oder andere Krankheiten hinzukommen, wird der Erfolg als „zauberhaft" bezeichnet. Drei-Felder-Technik, jeweils an einem Tage verabreicht, mit Pausen von 3 Wochen. Durchschnittlich 11 solcher Behandlungen. Wichtig ist, daß im Beginn der Behandlung Nachtschlaf erreicht wird, wofür Luminal sich bewährt hat. Die Gesamtzahl der Fälle wird nicht angegeben. 3 Mißerfolge: 2 Todesfälle bei besonders schwerer Erkrankung und eine nachträglich ausgeführte Operation gegen den Rat des Verfassers, der sie nicht für nötig hielt.

Langer (Presbyterian hosp., New York) legt eine Statistik von 50 sehr sorgfältig nachuntersuchten Fällen vor. Bestrahlungstechnik 90 Kilovolt, 20 *cm* Abstand, 5 MA, 3 *mm* Al, 12 Minuten. Wiederholung alle 3 Wochen, bis der Grundumsatz normal wurde. Von den 50 Patienten wurden 41 vollständig und dauernd beschwerdefrei, 3 besserten sich merklich, 4 kamen zur Operation, 2 entzogen sich der Nachkontrolle. Aus der Kasuistik interessiert weiterhin, daß 3 Kranke mit Vorhofsflimmern und 3 andere, die wegen ihrer schwer toxischen Symptome zur chirurgischen Behandlung ungeeignet erschienen, durch Röntgenstrahlenbehandlung auffallend gebessert wurden. Der Grundumsatz eines Patienten senkte sich von anfänglich + 38% nach der Strahlenbehandlung überschießend auf — 25%; obwohl dieser Zustand keine Beschwerden mit sich brachte, blieb er doch längere Zeit auch nach Schilddrüsenpräparaten unbeeinflußbar. Die Arbeit erscheint besonders geeignet, den hohen Wert der Strahlenbehandlung zu erweisen.

Moorhead (Sir Patrick Dun's hospital, Dublin) geht von der statistischen Erhebung aus, daß von den lediglich mit früher angewandten internen Methoden behandelten Basedowkranken in England in den letzten 20 Jahren etwa 10% an der Krankheit starben, 50% ausheilten und die übrigen 40% das ganze Leben hindurch an ihrer Krankheit zu leiden hatten. Daraus geht hervor, daß stärkstes Bedürfnis nach einer wirkungsvollen Behandlungsart besteht. Die Vorschläge des Verfassers für die Durchführung der Strahlenbehandlung sollen hier wegen ihrer Prägnanz wiedergegeben werden: 1. Der Patient kommt zunächst einen Monat lang ins Krankenhaus; Behandlung zu Hause ist in der Regel nicht erfolgreich. 2. In der ersten Woche strenge Bettruhe, Eisbeutel auf den Hals mindestens 2 Stunden täglich, vorwiegend vegetarische Diät, erforderlichenfalls Sedativa zur Nacht, wenig Besuche, 3mal täglich 0·3 *g* Chininum hydrobromicum, Beachtung etwaiger septischer Herde, Regelung des Stuhlganges. 3. In den nächsten 3 Wochen außer den genannten Maßnahmen jeden Nachmittag eine Röntgenbestrahlung der Schilddrüsen- und Thymusgegend, ausgeführt von einem erfahrenen Radiologen. Technik und Dosierung werden nicht angegeben. 4. Patient wird für einen Monat nach Hause entlassen. Vorsichtige Lebensweise. Aufstehen erst nach dem Lunch, kurze Spaziergänge, keine sonstige Behandlung. 5. Wiederholung der dreiwöchigen Röntgenstrahlenbehandlung, jetzt eventuell auch ambulant. Von den auf diese Weise seit 1917 behandelten 51 Privatpatienten blieben 4 außer Beobachtung, 3 wurden ungenügend behandelt, 2 stehen noch in Behandlung. Von den verbleibenden starb einer an Grippepneumonie, 2 verschlimmerten sich, einer von diesen bekam nach der dritten Behandlungsserie manische Zustände; später ging es beiden Patienten besser. 32 sind völlig geheilt, bei 2 davon verschwand ein Rezidiv nach erneuter Bestrahlung. 7 Patienten wurden weitgehend gebessert. Das entspricht 76% Heilungen und 17% Besserungen.

Gauducheau berichtet über allgemein gute Erfolge bei 64 Basedowkranken. Aus seinem Berichte sind 2 Fälle bemerkenswert, bei denen sich Psychosen entwickelten, die durch die Strahlenbehandlung nicht zu beeinflussen waren.

Barclay hat unter 300 behandelten Fällen 63% Heilungen und 25% Besserungen, insgesamt somit 88% günstige Ergebnisse gesehen.

Borak (Zentr. Röntgeninstitut des Allgemeinen Krankenhauses, Wien) zieht aus seiner Kenntnis des Schrifttums das Fazit, daß etwa 80% aller Basedowfälle durch Röntgenstrahlen erheblich gebessert, etwa $^1/_3$ davon völlig geheilt werden können. Dieses Ergebnis sei nahezu unabhängig von der gewählten Technik. Der Fortschritt der neueren Zeit liege darin, daß man gelernt habe, Schädigungen zu vermeiden. Er gibt kleine Dosen, 2—4 H (= $^1/_6$ bis $^1/_3$ HED) unter 4 *mm* Al. Bei jeder Sitzung 1 Feld von vorn, je 1 Feld bei frontalem Strahlengange von rechts und links. Wiederholung nach 8 Tagen, dann Serienpause von 3—4 Wochen. Nach 4 Serien Operation, falls dann keine Besserung.

Gaarenstroom berichtet bei 47 behandelten Fällen über 75% Heilungen und 25% Besserungen.

Hayes behandelte 100 Privatpatienten, die an *Basedow*scher Krankheit litten, bei einer mit der oben von mir empfohlenen fast übereinstimmenden Technik und

verzeichnete 62 Heilungen, 14 Besserungen; 16 Kranke hatten die Behandlung vorzeitig unterbrochen, von 8 Patienten fehlten Berichte, 4 Patienten wurden hernach operiert, einer von diesen starb. Bemerkenswert ist, daß 96 der Kranken länger als 6 Monate, 64 länger als 1 Jahr an der *Basedow*schen Krankheit gelitten hatten, als mit der Strahlenbehandlung begonnen wurde.

Le Wald gibt eindrucksvolle Krankengeschichten, die erkennen lassen, daß lange Zeit ärztlich beobachtete Fälle schwerer *Basedow*scher Krankheit, die dauernde Neigung zur Verschlimmerung zeigen, prompt nach Einleitung der Röntgenstrahlenbehandlung besser wurden und ausheilten.

Kruchen weist an einer Reihe von Fällen, bei denen auch der Grundumsatz laufend kontrolliert wurde, nach, daß die Röntgentherapie bei konsequenter Durchführung auch zur Behandlung schwerer Basedowfälle geeignet ist. Je schwerer der Fall, um so kleiner wird die anfängliche Einzeldosis zu wählen sein, bis zu $^1/_{10}$ HED pro Feld herunter.

Zahlreiche Autoren, so z. B. *Cordes,* weisen auf den Wert kleiner Röntgenstrahlendosen bei der Behandlung der häufigen rudimentären Formen von Hyperthyreoidismus hin, die sich klinisch durch leichte Tachykardie, Ermüdbarkeit, Abmagerung bei Erhaltensein des Appetits und psychische Erregbarkeit zu erkennen geben. Bei der Beurteilung solcher Zustände wird im klinischen Betriebe die Heranziehung des Grundumsatzes empfehlenswert sein und gegebenenfalls auch eine Prüfung auf vegetative Stigmata unter Benutzung der *Hunt*schen Reaktion im Blute des Patienten nach dem Vorgange *v. Bergmanns* und *Goldners* in Frage kommen.

Paul Krause, dem auf Grund seiner bis zum Jahre 1901 zurückgehenden Beschäftigung mit der therapeutischen Wirkung der Röntgenstrahlen eine besonders umfangreiche eigene Erfahrung zu Gebote steht, hält die Röntgentherapie der *Basedow*schen Krankheit für ein dem operativen Vorgehen fast gleichwertiges Verfahren, wofern seine Durchführung in der Hand eines Arztes liegt, welcher das klinische Bild genügend kennt und die therapeutische Röntgentechnik voll beherrscht. Derselbe Autor gibt unter Verwertung der Veröffentlichungen aus den letzten 15 Jahren eine statistische Erfolgsberechnung. Es wurden 1342 Fälle aus 31 Mitteilungen berücksichtigt, welche einer strengen Kritik standzuhalten schienen. Ein positives Ergebnis wurde im Durchschnitt in 82%, ein negatives im Durchschnitt in 18% der Fälle festgestellt. Es bedarf keines besonderen Hinweises, daß derartige Zahlen nur eine annähernde Darstellung von den möglichen Durchschnittserfolgen der Röntgentherapie des Morbus Basedowii zu vermitteln im stande sind.

Grier gibt eine spezielle Indikationsstellung. 1. Beim eigentlichen Morbus Basedowii ist die Strahlenbehandlung um so erfolgreicher, je frischer der Krankheitsfall ist. 2. Das toxische Schilddrüsenadenom ist die undankbarste Form und sollte nur bestrahlt werden, wenn Operation nicht in Frage kommt. 3. Pubertätskröpfe sind nur bei gleichzeitigen Symptomen von Hyperthyreoidismus Objekt der Strahlenbehandlung. 4. Bei den zahlreichen Fällen von Hyperthyreoidismus ohne Exophthalmus und mit oder ohne Struma

fand der Autor sehr oft Erkrankung der Mandeln. Erst nach einer Mitbestrahlung der Mandeln hat der Verfasser in zahlreichen Fällen eine Besserung der thyreotoxischen Symptome gesehen.

Fernerhin sprechen sich günstig über die Röntgenbehandlung der *Basedow*schen Krankheit aus:

Polland; *Herm. Schlesinger*; *Sabat*; *Herrnheiser* und *Redisch*, die eine Verbesserung des Effektes der Behandlung mit kleinen Joddosen durch Röntgenbestrahlung sahen; *Erskine*; *Swanberg*; *Stevens*; *Webster*, der hervorhebt, die Röntgentherapie habe sich durch Jahrzehnte behauptet, im Gegensatz zu 229 verschiedenen Präparaten, die er in den letzten Jahren als Heilmittel der *Basedow*schen Krankheit im Schrifttum verzeichnet fand; *Salmond*; *Magee* und schließlich *Pfahler*, der früher wiederholt ausführlich berichtet hat und jetzt über eine 15jährige Erfahrung an 400 Fällen verfügt, auf Grund deren er zu dem Urteil kommt, daß die Erfolge der Strahlentherapie den chirurgischen zumindest gleich seien.

Über die Behandlung der *Basedow*schen Krankheit mit γ-Strahlen des Radiums liegen aus neuerer Zeit ebenfalls bereits mehrere Berichte vor.

Loucks hat 400 Basedowkranke behandelt, von denen 5 ihrer Krankheit erlagen, 7 wurden später operiert, die übrigen wurden sämtlich gebessert. *Gudzent* sah unter 13 genügend nachkontrollierten Fällen von ausgesprochenem Basedow 9 Heilungen und 4 Besserungen. *Larkin* ebenso wie *Montgomery*, *Maisin* und auch *Stevens* heben übereinstimmend den großen Wert der Radiumbehandlung bei schwerkranken, bettlägerigen Basedowpatienten hervor.

Mit der Wiedergabe der voranstehenden Berichte soll keineswegs der Eindruck erweckt werden, als gebe es nur Befürworter der Strahlenbehandlung, vielmehr ist diese Therapie auch heute noch stark umstritten.

Auf eine Umfrage, welche die Zeitschrift „Medizinische Klinik" 1926 über die Behandlung des Hyperthyreoidismus erlassen hat, antwortete der Chirurg *Enderlen* in völlig ablehnendem Sinne. *Curschmann* empfiehlt die Strahlentherapie warm. *Albert Kocher* will nur die leichten Fälle der Röntgenbehandlung zugewiesen wissen. *Friedrich v. Müller* hat zwar von der Strahlentherapie viel Gutes gesehen, wendet sie aber vorwiegend bei Fällen an, die wegen hohen Alters oder schwerer Herzinsuffizienz für eine Operation nicht geeignet sind. *Julius Bauer* hat auch bei rite durchgeführter Strahlentherapie myxödematöse Zustände auftreten sehen. Er argumentiert, daß bei der Strahlenanwendung stets das gesamte Parenchym der Schilddrüse getroffen würde, eine unvorhersehbare Übereinwirkung also leichter stattfinden könne als bei der Operation, die stets einen Teil bewußt schont, damit von dort gegebenenfalls eine Regeneration erfolgen könne. Auch er reserviert der Strahlenbehandlung die operationsungeeigneten Fälle. *Pordes* hat neben einigen Versagern gute Erfolge gesehen. Soweit die Umfrage. *Schaldemose* und *Fenger* geben eine Statistik, in der bei 137 Basedowoperationen zwar 5·1% Todesfälle zu verzeichnen waren, von den übrigen Patienten aber keiner in späteren Stadien seiner Krankheit erlag; demgegenüber starben von den intern behandelten Fällen 32·4%, von den röntgenologisch behandelten 15·6% an ihrer Krankheit. Hieraus leiten die Autoren eine Überlegenheit der Operation ab. Diese Schlußfolgerung erscheint indessen nicht

absolut bündig, denn bei den internistisch und röntgenologisch behandelten Fällen (insgesamt 406) waren zweifellos auch die für eine Operation ungeeigneten enthalten.

Der von *Rother* früher bereits vertretene Standpunkt, man solle bei Fällen, die zur Operation ausersehen sind, die Thymusgegend vorher bestrahlen, da bei vielen der plötzlich nach der Operation Gestorbenen eine Thymusvergrößerung vorhanden war, wird auch neuerdings als berechtigt anerkannt (*Bernstein*).

Therapeutischer Wert des Bestrahlungsverfahrens. – Spezielle Indikationsstellung.

Auf Grund vorstehender Berichte hält sich der Verfasser berechtigt zu folgenden Feststellungen:

a) Verabfolgung von Röntgenstrahlen oder γ-Strahlen des Radiums sind ein wirksames Mittel zur therapeutischen Beeinflussung des Hyperthyreoidismus im weitesten Sinne des Wortes. Dieser Satz bedarf nach dem vorausgegangenen keiner nochmaligen Begründung.

b) Bei kunstgerechter Technik sind gefährliche Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie vermeidbar. Die Hauptvoraussetzungen sind hierbei: Richtige Strahlenqualität, d. h. vor allem richtige Wahl der Spannung und des Filters; richtige Felderanordnung; richtige Einzeldosis; richtige zeitliche Verteilung der Strahlenanwendung unter Beachtung der erforderlichen Pausen. Über Einzelheiten wurde oben das Nötige gesagt. Es dürfte im ganzen Einmütigkeit darüber herrschen, daß auf diese Weise Schädigungen der Haut und des Kehlkopfes vermieden werden. Auch die Frage der Kapselverwachsungen ist nach der Überzeugung der großen Mehrzahl der Autoren als dahin entschieden zu betrachten, daß vorangehende Strahlenbehandlung eine etwa später erforderliche Operation nicht übermäßig erschwert oder gar undurchführbar macht. Am gewichtigsten bleibt der Einwand, daß in unkontrollierbarer Weise durch übergroße Einwirkung der Strahlen ein Myxödem entstehen kann. Aber auch hiegegen schützt die richtige Durchführung der Strahlenbehandlung, wenn sie unter dauernder ärztlicher Kontrolle des klinischen Bildes erfolgt, am besten unter Heranziehung des objektiven Kriteriums wiederholter Grundumsatzbestimmungen. Fälle, die in letztgenannter Hinsicht besondere Aufmerksamkeit erfordern, sind unten noch besonders gekennzeichnet (vgl. 5.).

Erkennt man die Richtigkeit der vorstehenden Feststellungen an, so gewinnt man folgende Indikationen für die Anwendung der Strahlentherapie, die sich auch in der Praxis vielen Autoren bewährt haben:

1. Der Röntgentherapie gehören alle leichteren Fälle von Hyperthyreoidismus, die auf die übliche interne Therapie nicht genügend ansprechen, anderseits aber wegen des Risikos und der Unbequemlichkeiten einen operativen Eingriff nicht gerechtfertigt erscheinen lassen. Hier leistet die Strahlenbehandlung als willkommene Ergänzung der internen Therapie Vorzügliches.

2. Weiterhin sind der Strahlenbehandlung alle die Fälle zuzuführen, bei denen eine Operation nicht vorgenommen werden

kann (Zustand des Herzens, hohes Alter, Verweigerung der Operation u. a.). Die Chance, daß solche Patienten durch die Strahlenbehandlung noch namhaft gebessert werden, ist so groß, daß der Versuch nicht unterlassen werden darf. Hierher gehören auch Kranke, die nach dem Auftreten eines Rezidivs nach operativer Behandlung ein zweites oder öfteres Mal nicht mehr operiert werden können oder wollen.

3. Hinsichtlich der Fälle, für die an sich eine Indikation zur Operation bestehen würde, nimmt der Verfasser gemeinsam mit zahlreichen Autoren folgenden Standpunkt ein:

Es gibt Fälle, die einen unverzüglichen operativen Eingriff erfordern, vor allem solche mit Kompression der Trachea mit stärkerer Atembehinderung, ferner fortgeschrittene, sich zusehends verschlechternde Fälle, die schnellste Hilfe benötigen.

Ist ein Zuwarten zu verantworten, so ist ein Versuch mit der Strahlentherapie angezeigt, auch bei akuten Fällen von Vollbasedow. Dabei gilt der Grundsatz: Möglichst frühzeitig mit der Strahlenbehandlung beginnen, wenn Milieuwechsel und Ruhe nicht alsbald die Krankheitserscheinungen zum Stillstand bringen. Je schwerer das Krankheitsbild, um so kleiner die Einzeldosen (z. B. bis herab zu 50 R = $^1/_{10}$ HED, welche Dosis abwechselnd den beiden Schilddrüsenhälften einen um den anderen Tag verabreicht wird, bis jede Hälfte drei solcher Teildosen empfangen hat). Nimmt trotzdem die Verschlimmerung ihren Fortgang, so muß operiert werden, ehe die Situation bedrohlich wird. Keinesfalls darf dabei Rücksicht auf die Durchführung eines starren Bestrahlungsschemas genommen werden. Die Behandlung mit Radium, die im Bett vorgenommen werden kann, hat sich einigen Autoren gerade bei Fällen der eben erwähnten Art gut bewährt.

Bei nicht allzu schwer Erkrankten sei man nicht ungeduldig, weil der Erfolg der Strahlenbehandlung oft erst nach Monaten eintritt. Einen ungefähren Anhaltspunkt möge die Angabe bieten, daß man die Operation in Erwägung ziehen soll, wenn nach 4 Monaten einer in dem früher angegebenen Sinne durchgeführten Strahlentherapie keine Anzeichen eines Erfolges erkennen kann.

Die soziale Indikation zur alsbaldigen Operation als dem Mittel der rascheren Anfangserfolge sollte nur bei unumgänglicher Notwendigkeit die eben genannten ärztlichen Gesichtspunkte verdrängen, denn stets ist mit einer primären Operationsmortalität zu rechnen.

4. Mitbestrahlung der Thymusgegend hat sich den meisten Autoren bewährt. Prophylaktische Thymusbestrahlung bei Fällen, die zur Operation bestimmt sind, wird zur Herabminderung der primären Operationsmortalität empfohlen.

5. Erhöhte Vorsicht wegen der Gefahr der Entstehung eines Myxödems erheischen fettleibige Basedowkranke und solche mit nur geringer Grundumsatzsteigerung. In solchen Fällen sind vermehrte klinische Kontrolle und längere Bestrahlungspausen angezeigt.

6. Ob die Strahlenbehandlung auch bei der Struma basedowificata zu empfehlen ist, wird verschieden beurteilt. Nach Ansicht des Verfassers leistet auch hier die Röntgentherapie Gutes.

7. Bei atypischen oder larvierten Fällen, wie auch beim Pubertätskropf ist Strahlenbehandlung immer dann angezeigt, wenn deutliche Symptome von Hyperthyreoidismus bestehen.

8. Das Ziel der Behandlung kann nicht in allen Fällen die Restitutio ad integrum sein, sondern vielfach nur die „klinische Heilung", d. h. das Verschwinden der Funktionsstörungen im Sinne des Hyperthyreoidismus und die Wiederherstellung der Arbeits- und Genußfähigkeit in einem Umfange, wie sie vor Ausbruch der Krankheit bestanden haben. Mit dem Zurückbleiben des einen oder anderen Symptoms (Exophthalmus oder kleine Struma oder geringgradige Tachykardie ohne subjektive Beschwerden) wird man sich in vielen Fällen abfinden müssen, doch lehrt die Erfahrung, daß auch solche Restsymptome nach langer Zeit noch völlig verschwinden können.

Strahlenbehandlung der Struma ohne Hyperthyreoidismus.

Bei cystischen und fibrösen Strumen bleiben die Röntgenstrahlen völlig wirkungslos.

Bei den parenchymatösen Formen sind die Erfolge sehr unsicher. Immerhin liegen zahlreiche Mitteilungen über meist geringfügige, bisweilen allerdings auch beträchtliche Volumenabnahme vor (Literatur bei *Holfelder*). Da bei der substernalen Struma auch die kleinste Reduktion des Umfanges schon eine erhebliche Verminderung des Druckes auf die Organe der oberen Brustapertur und damit eine Linderung oder Beseitigung der Beschwerden zur Folge haben kann, erklärt es sich, daß die klinischen Erfolge der Bestrahlung der substernalen Struma nicht schlecht sind (*Paul Krause,* Verfasser u. a.). Technisch wird man etwa so vorgehen, daß man aus 30 *cm* Abstand einem Felde von 10 × 15 *cm* $^1/_3$ HED (etwa 200 R) verabfolgt und diese Dosis in 8—14tägigen Abständen 3mal wiederholt.

Bei der Strahlenbehandlung kleiner sichtbarer parenchymatöser Kröpfe aus kosmetischen Gründen wird man gut tun, sich sehr zurückhaltend zu äußern und die nicht selten ausdrücklich erbetene Therapie höchstens als einen Versuch darzustellen. Dosierung wie bei der Basedowstruma.

Strahlenbehandlung der Struma maligna.

Wie mannigfaltig vom pathologisch-anatomischen Standpunkte die Tumoren aussehen können, die man unter dem Sammelbegriffe Struma maligna zusammenfaßt, wurde oben auseinandergesetzt. Auch klinisch müssen diese verschiedenen Formen gemeinsam besprochen werden, da sie differentialdiagnostisch kaum auseinandergehalten werden können und überdies ein einheitliches Vorgehen erheischen. Die Prognose des Leidens ist äußerst schlecht. Die durchschnittliche Lebensdauer beträgt bei den Carcinomformen etwa 2 Jahre, bei den anderen Formen dürfte sie gar nur $^1/_2$ bis 1 Jahr betragen, wenn auch einzelne Fälle mit einer Lebensdauer von 8, 10 und

sogar 29 Jahren (*Kraus*) gelegentlich beobachtet wurden. Durch die chirurgische Therapie wird die Situation nicht viel günstiger gestaltet. In den meisten Fällen ist eine vollständige Entfernung des Tumors unmöglich. Auf die Darstellung des Kapitels im Lehrbuche der Strahlentherapie, Band III, durch *Haenisch* sei besonders hingewiesen. Auch eine neuere amerikanische Mitteilung von *Pool* über 16 Fälle von malignen Neoplasmen der Schilddrüse kommt zu der Feststellung, daß von 14 operierten Carcinomfällen 5 innerhalb von 8 Monaten, 3 weitere innerhalb von 3 Jahren an Metastasen, einer an den Operationsfolgen starben, während 2 nach 1 bzw. 2 Jahren noch am Leben sind.

Bei dieser Sachlage ist es um so bemerkenswerter, daß die Röntgenstrahlenbehandlung bei der Struma maligna von großer Wirksamkeit ist. *Haenisch* beschreibt 7 Fälle von inoperabler maligner Struma, bei denen stets der Tumor nach kürzester Zeit infolge der Röntgenbestrahlung vollkommen verschwand. Sämtliche Patienten gingen aber nach einem beschwerdefreien Zeitraume von $^3/_4$ bis $1^1/_2$ Jahren an Metastasen zu grunde. In einzelnen Fällen sprachen auch die Metastasen in der Lunge anfänglich noch gut auf die Bestrahlung an. Auch bei gänzlich aussichtslos erscheinenden nahezu moribunden Fällen konnte der Autor den Tumor noch zum Verschwinden bringen. *Holfelder* konnte 1923 über 3 seit 1919 bzw. 1921 in Beobachtung stehende symptomenfrei gebliebene bestrahlte Patienten berichten. Die Bestrahlung war hier im Anschlusse an unvollständige Operationen vorgenommen worden. Über weitere gute Erfolge der Strahlentherapie haben *Perthes*; *Czepa*; *G. Schwarz*; *Rubinrot*; *Sielmann*; *Moschcowitz* sowie *Lee* berichtet.

Die Technik entspricht den modernen Grundsätzen über die homogene räumliche Durchstrahlung mit harten, mittels Kupfer oder Zink gefilterten Röntgenstrahlen. Man wird dazu nach dem Vorschlage *Holfelders* 2 Felder bei 70 *cm* Fokusabstand schräg vorn auf den Hals verabfolgen, so daß sich die beiden Centralstrahlen in einem Winkel von 140—150° dicht hinter der Luftröhre schneiden und zur Erreichung einer räumlich homogenen Dosis von 90% der HED bei großem Halsumfang noch ein schmales Nackenfeld als Zusatz anbringen. Vor mehr als 2 Nachbestrahlungen im Abstande von je etwa 4 Monaten wird wegen Gefahr des Myxödems gewarnt. Es ist nach den Erfahrungen von *Haenisch* gerade bei der Struma maligna oft nicht möglich, die Patienten, die wegen der erstaunlichen Anfangserfolge sorglos werden, zur rechtzeitigen Nachuntersuchung zu veranlassen. Von ausschlaggebender Wichtigkeit ist eine frühzeitige Einleitung der Behandlung. Gerade die Frühdiagnose ist aber besonders schwer. Jedes schnelle Wachstum einer Schilddrüsengeschwulst sollte den Verdacht erwecken, namentlich wenn die Oberfläche höckerig wird. Ausstrahlende Schmerzen in die Gegend der Ohren sind zwar recht typisch, stellen sich aber oft erst zu einem späteren Zeitpunkte ein. Nach dem gegenwärtigen Stande unserer Erfahrung dürften somit die gänzlich inoperablen Fälle von Struma maligna der alleinigen Strahlentherapie zuzuführen sein, während in weniger vorgeschrittenen Fällen eine Teiloperation mit nachfolgender Bestrahlung in Frage kommt. Operabel erscheinende Fälle, bei denen das Carcinom noch intracapsulär liegt, sind einer

möglichst radikalen Operation zu unterwerfen, der die postoperative Strahlentherapie zu folgen hat. Als Ersatz für das fehlende Schilddrüsengewebe haben sich Schilddrüsentabletten bewährt (*Sudeck*, zit. nach *Haenisch*). Daß die Struma maligna auch ein günstiges Objekt für die Behandlung mit starken Radiumpräparaten aus größerer Distanz ist (Radiumkanone), wurde dem Verfasser im Radiumhemmet *Forssells* in Stockholm mitgeteilt.

Strahlenbehandlung der Thyreoiditis und Strumitis.

Angeregt durch die günstigen Erfolge der Strahlentherapie bei den verschiedensten akuten Entzündungsprozessen hat der Verfasser bei einigen Fällen akuter Thyreoiditis und Strumitis einen Versuch mit Röntgenbestrahlungen (Dosierung wie beim Hyperthyreoidismus) gemacht. Die Symptome verschwanden schnell, doch ist die Beurteilung des Wertes der Therapie dadurch erschwert, daß die Krankheit auch ohne Behandlung oft rasch vorübergeht.

Literatur: *Allison R. G., Beard A. H.* and *McKinley G. A.*, X-ray treatment of toxic goiter. Am. j. of roentg. **1921**, S. 635. Ref. Strahlenther. XVII, S. 789. — *Aubertin* et *Bordet*, Action des rayons X sur le thymus. Pariser Société de biol. 26 juin **1909**; Über die Einwirkung der X-Strahlen auf die Thymus. Zbl. f. inn. Med. **1909**, S. 977. — *Barclay A. E.*, Hyporthyroidism. Radiolgy **1926**, VI, S. 14—22. — *Barger George*, Die Chemie der Hormone. Erg. d. Phys. **1928**, XXVII, S. 780—831. — *Baruch M.*, Zur experimentellen Erzeugung des Morbus Basedowii. Zbl. f. Chir. **1912**, Nr. 10, 19, 27. — *v. Basedow*, Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Woch. f. d. ges. Heilk., herausg. von Dr. Casper **1840**, Nr. 13, 14; Die Glotzaugen. Ebenda **1848**, Nr. 49. — *Bauer Julius*, Siehe Umfrage der Medizinischen Klinik. — *Baum Heinrich L.*, Die experimentelle Erzeugung der Basedowschen Krankheit. Beitr. z. kl. Chir. **1914**, LXXXVIII, S. 647. — *Beck Karl*, Über die Kombination von Excisions- und Röntgentherapie bei Morbus Basedowii. Berl. kl. Woch. **1905**, Nr. 20, S. 593; Partial thyreoidectomy combined with Roentgentreatment in Basedows disease. Post-graduate **1908**. Ref. F. d. R. XIII, S. 184. — *v. Bergmann G.*, Die „vegetativ Stigmatisierten". Med. Kl. **1928**, Nr. 22, S. 844—848. — *v. Bergmann* u. *Goldner*, Die „vegetativ Stigmatisierten" und die Reaktion nach Reid Hunt. Zt. f. kl. Med. **1928**, CVIII. — *Bernstein*, Die Röntgentherapie der Thymushyperplasien und des Morbus Basedowii. Zbl. f. Chir. **1928**, 55. Jahrg, Nr. 5, S. 276/77; ZgR. **1928**, V, S. 147. — *Bierman*, The roentgenrays in thyreoidtherapy. Minn. med. j. **1923**, S. 322. Ref. Strahlenther. XVII, H. 3, S. 789. — *Borak J.*, Der derzeitige Stand der Röntgentherapie der Basedowschen Krankheit. Strahlenther. **1926**, XXIII, S. 519—527. Ref. ZgR. **1927**, II, S. 293. — *Breitner Burghard*, Die Erkrankungen der Schilddrüse. Julius Springer, Wien **1928**. — *Burrows Arthur* and *Woodburn Morison J. M.*, The treatment of exophthalmic goiter by radiations. Proc. of the roy. soc. of med. London sect. of electrotherapy **1920**, XIII, S. 132. Ref. Kongr. Zbl. 18. — *Capelle*, Über die Beziehungen der Thymus zum Morbus Basedowii. D. med. Woch. **1911**, Vereinsbeil., S. 1771. — *Capelle* u. *Bayer*, Thymektomie bei Morbus Basedowii. Beitr. z. kl. Chir. **1911**, 72, Nr. 1. — *Cheever David*, Are there reliable criteria of operability in exophthalmic goiter? Arch. of surgery **1921**, 2, S. 21. — *Cordes Fritz*, Die Röntgentherapie bei Überfunktion der Schilddrüse. Wr. kl. Woch. **1927**, 40. Jahrg., Nr. 41, S. 1297/98. — *Cordua Rudolf*, Über die Umwandlung des Morbus Basedowii in Myxödem durch die Röntgenbehandlung. Mitt. a. d. Gr. **1920**, 32, S. 283. — *Curschmann*, Siehe Umfrage der Medizinischen Klinik. — *Czepa*, Ges. d. Ärzte in Wien (Struma maligna). Ref. Wr. kl. Woch. **1924**, S. 198. — *Domagk G.*, Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen. Erg. d. inn. Med. **1928**, XXXIII, S. 1—62. — *Dunham Kennon*, X-ray, the treatment of choice for toxic goiter. Radiology **1926**, VI, S. 386—399. Ref. ZgR. **1927**, III, S. 69. — *Edling Lars*, Erfahrungen über die Röntgentherapie bei Morbus Basedowii. F. d. Röntg. **1923**, 30, S. 117. — *Eggers*, Experimentelle Beiträge zur Einwirkung der Röntgenstrahlen. Zt. f.

Röntg. 1913. S. 15. — *v. Eiselsberg* (Wien), Behandlung von Kröpfen mit Röntgenstrahlen. 81. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Salzburg, 19. bis 25. Sept. 1909. Ref. Wr. med. Woch. 1909. Nr. 42, S. 2481; Zur Behandlung des Kropfes mit Röntgenstrahlen. Wr. kl. Woch. 1909. Nr. 40. S. 1585. Ref. F. d. Röntg. 1910. XV. H. 6. S. 383; Tagung deutscher Naturforscher und Ärzte zu Innsbruck. 1924. — *Enderlen*, Siehe Umfrage der Medizinischen Klinik. — *Erskine Arthur W.*, X-ray therapy in functional thyroid disease. Radiol. review. 1927. IV, S. 111-12. Ref. ZgR. 1927. III. S. 478. — *Fiorentini* u. *Larasch*, Ein seltener Fall eines mittels Röntgenstrahlen behandelten Kropfes. La Pratica Oto-Rino-Laringoiatrica 1905. Nr. 5. Ref. F. d. Röntg. X. H. 2. S. 122. — *Fischer Joh. Fred.*, The roentgen treatment of Morbus Basedowii. Acta radiologica 1921. I. Nr. 2, S. 179. — *Fleischner Felix*, Ein Fall von Morbus Basedowii, verschlechtert durch Röntgenbestrahlung der Ovarien. Wr. med. Woch. 1920. 70. S. 2008. — *Fowler*, Diskussion. Br. med. ass. Juli 1912. Ref. Br. med. j. 1912. II. S. 234. — *Fraenkel Manfred*, Basedow als dysfunktionelle Teilerkrankung des endokrinen Systems: eine Abwehrmaßnahme des Körpers. Zt. f. d. ges. phys. Ther. 1923. XXVII. S. 159. — *Franchetti* (Florenz), Thymushypertrophie und Röntgenbehandlung. Giaz. degli ospedali 1914. — *Freund* (New York), Results of treatment in one hundred consecutive cases of hyperthyreoidism. NY. med. j. record April 1923. Ref. Strahlenther. XVII. H. 3. S. 791. — *Fried Karl*, Über Röntgenbehandlung des Morbus Basedowii. D. Zt. f. Chir. 1922. 170. S. 254. — *Gaarenstroom G. F.*, Die Behandlung des Morbus Basedowii mit Röntgenstrahlen. Nederlandsch. tijdschr. v. geneesk. 1926. 70. Jahrg., 1. Hälfte. S. 1404—1408 (Holländisch); Ref. ZgR. 1926. I. S. 375. — *Gaudacheau*, La radiothérapie dans les formes graves de la maladie de Basedow. J. belge de radiol. 1926. XV. S. 103—107. Ref. ZgR. 1927. II. S. 420. — *Gerhardt*, Zur Lehre von den Herzstörungen bei der Basedowschen Krankheit. Neur. Zbl. 1910. S. 170. — *v. Graff* (Wien), Die Basedowsche Krankheit als Kontraindikation gegen gynäkologische Röntgentherapie. Wr. kl. Woch. 1914. 27. Jahrg., Nr. 5. S. 93. Ref. F. d. Röntg. XXIII. H. 4. S. 303. — *Grier G. W.*, X-ray treatment of goiter. Ann. of internal med. 1927. I. Nr. 4. S. 241—246. ZgR. 1928. IV. S. 837. — *Groedel F. M.*, Beseitigung einer Struma und Heilung einer Herzinsuffizienz durch Röntgenbestrahlung der Ovarien. Strahlenther. 1920. 10. S. 1047. — *Gudzent F.*, Über die Einwirkung kleiner X-Strahlen-Dosen (Radium und Mesothorium) auf die Thyreotoxikosen und den Basedow. Kl. Woch. 1924. Nr. 51. S. 2329-30. — *Gudzent F.* u. *Kussat E.*, Die Behandlung der Struma und des thyreotoxischen Symptomenkomplexes einschließlich des Basedow mit Radium-Mesothorium-Bestrahlung. D. med. Woch. 1927. 53. Jahrg., Nr. 20. S. 823-825. — *v. Haberer Hans*, Über die klinische Bedeutung der Thymusdrüse (mit spezieller Berücksichtigung des Morbus Basedowii und des Status thymicus). Med. Kl. 1914. 10. Jahrg., S. 1087; Basedow und Thymus. Mitt. a. d. Gr. 1920. 32. S. 329. — *Haenisch F.*, Die Strahlentherapie der Struma maligna. Lehrbuch der Strahlentherapie, herausgegeben von Hans Meyer. III. S. 365—382. Urban & Schwarzenberg. Berlin und Wien 1926. — *Harington C. R.* and *Barger G.*, Chemistry of thyroxine III. Constitution and synethesis of thyroxine. Biochem. J. 1927. 21. S. 169—181. — *Haudek*, Völliges Verschwinden einer großen Struma unter den Erscheinungen von Myxödem. Verh. d. D. Röntgenkongr. 1921. S. 84. — *Haudek* u. *Kriser*, Über die Röntgenbehandlung der Basedowschen Krankheit. Kl. Woch. 1922. 1. S. 271. — *Hayes M. R. J.*, A study of x-ray treatment of one hundred cases of graves disease. Br. j. of radiol. 1927. XXXII. S. 64—69. Ref. ZgR. 1927. III. S. 409. — *Hennebiser* u. *Radisch*, Zur Indikationsstellung der Therapie von Hyperthyreosen. F. d. Röntg. 1927. XXXV. H. 5. S. 1063. Ref. ZgR. 1927. III. S. 409. — *Heyerdahl S. A.*, Radium treatment of changes in the thyroid gland. Acta radiol. 1921. I. S. 207—218. — *Hildebrand O.*, Die operative Behandlung der Basedowschen Krankheit (Ref. im Verein f. inn. Med. zu Berlin). D. med. Woch. 1923. Nr. 11. S. 338 u. Nr. 12. S. 370. — *v. Hofmeister*, Über tödlich verlaufene Röntgenschädigungen des Kehlkopfes. M. med. Woch. 1922. 49. S. 1687. — *Holfelder H.*, Über Struma maligna. Strahlenther. 1923. XV. S. 715; Die Röntgentherapie auf dem Gebiete der Chirurgie mit Ausnahme von Krebs und Tuberkulose. Lehrbuch der Strahlentherapie, herausgegeben von Hans Meyer. II. S. 433—516. Urban & Schwarzenberg. Berlin u. Wien 1925. — *Howell*, Diskussion in der Royal Society of Medecine. Elektrotherapeut. Sekt. 20. Dez. 1907. Ref. F. d. Röntg. XII. S. 286. — *v. d. Huetten*,

Experimenteller Beitrag zur Frage der Verwachsung nach Strumabestrahlungen. M. med. Woch. **1921**, 31, S. 983. — *Hunt R.*, The acetonitril test for thyroid and some alterations of metabolism. Am. j. of phys. **1923**, LXIII, S. 257—299. — *Jenkinson Edward L.*, Roentgen-ray treatment of thyreoid. Am. j. of roentg. and radiumtherapy **1923**, S. 814. Ref. Strahlenther. XVII, S. 794; The Roentgen therapy of exophthalmic goiter. Radiology **1926**, VI, S. 380—385, 390—399. Ref. ZgR. **1926**, I, S. 568. — *Klose H.* u. *Hellwig Alexander*, Der thymogene Basedow. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des Altersbasedow. A. f. kl. Chir. **1924**, CXXVIII, S. 175. — *Kocher A.*, Morbus Basedowii. In: Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. I und Ergänzungsband XI. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1919** und **1927**; siehe Umfrage der Medizinischen Klinik. — *Kraus Fr.*, Pathologie der Schilddrüse, der Beischilddrüsen, des Hirnanhangs und deren Wechselwirkung. D. med. Woch. **1913**, Nr. 39. — *Krause Paul*, Die Röntgentherapie der Basedowschen Krankheit. Strahlenther. **1927**, XXVII, H. 3, S. 393—412; Röntgenbehandlung bei Erkrankung der endokrinen Drüsen. Handb. der Röntgenther., herausg. von Paul Krause, 3. Teilband, S. 108—166. G. Thieme, Leipzig **1928**. — *Krause* u. *Ziegler*, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierisches Gewebe. F. d. Röntg., X, S. 126. — *Kruchen Carl*, Zur Röntgentherapie des Hyperthyreoidismus und des Morbus Basedowii. F. d. Röntg. **1927**, XXXVI, S. 42—50. Ref. ZgR. **1927**, III, S. 785. — *Larkin A. James*, Radium in twenty cases of hyperthyreoidism. Illinois med. j. **1926**, XLIX, S. 468/69. Ref. ZgR. **1927**, II, S. 685. — *Lee Börston J.*, Aussprache zum Artikel Pool (s. d.). — *Loucks R. E.*, Radium treatment of toxic goiter with metabolic deductions. Am. j. of roengt. **1923**, X, S. 767. Ref. Kongr. Zbl. XXXIII; Radium treatment of thyrotoxicosis. Radiology **1925**, IV, S. 473—478. — *Lüdin M.*, Die Behandlung der Strumen und des Morbus Basedowii mit Röntgenstrahlen. Zbl. f. Gr. **1915**, 18, S. 205. — *Magee H. B.*, X-ray treatment of toxic goiter. Radiol. revers a Chicago med. recorder. **1927** XLIX, Nr. 6, S. 230/31; ZgR. **1928**, V, S. 392. — *Maisin J.*, Traitement du goitre exophthalmique par le radium. J. Belge de radiol. **1927**, XVI, H. 5, S. 411—416; ZgR. **1928**, V, S. 74. — *Mannaberg J.*, Über Versuche, die Basedowsche Krankheit mittels Röntgenbestrahlung der Ovarien zu beeinflussen. Wr. kl. Woch. **1913**, 26. Jahrg., S. 693. — *Mayo*, NY. med. rec., Nov. **1904**. — *Means* and *Holmes*, Further observations on the roentgenray treatment of toxic goiter. Arch. int. med., März **1923**. Ref. Strahlenther. XVII, S. 796. — *Meyer William H.*, Roentgentherapy in hyperthyreoidism. A report of 328 cases of thyreotoxicosis subjected to x-ray treatment. Med. j. a. rec. **1928** CXXVII, Nr. 3, S. 137—141. — *Montgomery T. R.*, The application of physical therapy to goiter and associated diseases. A. of phys. ther., X-ray, radium. **1926**, VII, S. 481—484. Ref. ZgR. **1927** II, 837. — *Moorhead T. Gillmann*, The treatment of exophthalmic goiter. Practitioner **1926**, CXVI, S. 402—410. Ref. ZgR. **1926**, I, S. 689. — *Moschcowitz*, Aussprache zum Artikel Pool (s. d.). — *v. Müller F.*, Siehe Umfrage der Medizinischen Klinik. — *Muir J.* (New York), Radioaktive Substanzen, ihr therapeutischer Gebrauch und ihre Anwendungsgebiete. Die Radiumbehandlung des Hyperthyreoidismus. Radiology, VIII, S. 223. Ref. F. d. Röntg. **1927**, XXXVI, S. 513. — *Munk F.*, Ein Fall von Myxödem nach operiertem Morbus Basedowii. D. med. Woch. **1920**, Nr. 41, S. 1154. — *Nemenow M.*, Über die Einwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Funktion der Zelle. Handb. d. ges. Strahlenheilk., herausg. von Paul Lazarus, I, S. 509—521. J. F. Bergmann, München **1928**. — *Nordentoft Severin* u. *Paul Blume*, Über die Röntgenbehandlung des Morbus Basedowii, nebst Bericht über 100 strahlenbehandelte Fälle. Strahlenther. **1920**, 11, S. 749. — *Perthes*, Über Struma maligna. Strahlenther. **1923**, XV, S. 695. — *Pfahler George E.*, The treatment of hyperthyreoidism by the roentgen rays. Am. j. electrother. et radiol. **1924**, XLII, und Radiology **1926**, VI, S. 18/19. — *Pfeiffer*, Die Röntgenbehandlung des Kropfes. Bruns' Beitr. **1906**, XLVIII, S. 367. — *Polland Boh.*, Röntgentherapie des Basedow. Rozhledy v chir. a gyn. **1927**, 6. Jahrg., Nr. 1, S. 37—51 (tschechisch). Ref. ZgR. **1928**, IV, S. 704. — *Pool Eugene H.*, Malignant growths of the thyroids. Ann. of surg., LXXXV, Nr. 1, S. 120—128, und **1927**, Nr. 3, S. 466/67. — *Pordes*, Siehe Umfrage der Medizinischen Klinik. — *Pribram Bruno Oskar*, Zur Thymusreduktion bei der Basedowschen Krankheit. Zugleich ein Beitrag zur Chirurgie der abnormen Konstitution. A. f. kl. Chir. **1920**, CXIV, S. 202. — *Prym*, Patholigsch-

anatomische Veränderungen nach Röntgenbestrahlung. Handb. d. Röntgenther., herausg. von Paul Krause, I, S. 208. G. Thieme, Leipzig **1923**. — *Ptach J.*, Diss. Rostock **1919**. — *Rave* (Bonn), Die Röntgentherapie bei Strumen und Morbus Basedowii. Zt. f. Röntg. u. Radiumf. **1911**, XIII, H. 2, S. 37, und H. 3, S. 96. — *Regaud* et *Crémieu*, Action des rayons Roentgen sur les thymus du chien. Lyon méd. **1912**, Nr. 46. Ref. J. de radiol. (Belge) **1913**; Sur la suppression définitive du tissu thymique par la roentgenthérapie. Cpt. r. de biol. **1912**, LXXII, S. 523. — *Richardson Edward P.*, Relative value of surgery and roentgenrays in the treatment of hyperthyreoidism. J. of Am. med. ass. **1923**, LXXX, Nr. 12, S. 820. Ref. Strahlenther., XVII, S. 798. — *Rose Edward*, The threatment of hyperthyreoidism. A consideration of the methods now in use. Am. j. of roentg. a. radiumther. **1928**, XIX, Nr. 6, S. 546—551. — *Róth Nikolaus*, Respirationsstoffwechselversuche an röntgenbehandelten Basedowkranken (III. Med. Klinik, Budapest). Wr. A. f. kl. Med. **1922**, III, S. 367. Ref. Kongr. Zbl., 22. — *Rother Julius*, Aussprache zu den Referaten Goldscheider-Hildebrand über Morbus Basedowii. D. med. Woch. **1923**, Nr. 12, S. 374; Die Röntgenbehandlung der Basedowschen Krankheit. Lehrb. d. Strahlenther, herausg. von Hans Meyer. III. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1926**; Die chemischen Grundlagen der gesamten Strahlentherapie. Handb. d. ges. Strahlenheilk., herausg. von Paul Lazarus. I, S. 423—443. J. F. Bergmann, München **1927**; Über den Angriffspunkt der Röntgenstrahlenwirkung am biologischen Objekt. Habilitationsschrift **1926**. Strahlenther. **1928**, XXVII, S. 197—256. — *Rother Julius* u. *Szegö Eugen*, Über die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung durch Röntgenbestrahlung der Thymusdrüse. Zt. f. ges. exp. Med. **1921**, XXIV, S. 262. — *Rubinrot S.*, Die Röntgenbehandlung des Kropfes und des Basedows. Polski przegląd chir. **1926**, V, S. 73—85 (polnisch). Ref. ZgR. **1927**, III, S. 60. — *Rudberg* (Upsala), The influence of the x-rays on the thymus. Br. med. j., 3. Juni **1911**, I, S. 1318. — *Sabat B.*, Zur Röntgenbehandlung der Basedowschen Krankheit. Polski przegląd chir. **1926**, V, S. 69—73 (polnisch). Ref. ZgR. **1927** III, S. 61. — *Salmond R. W. A.*, X-ray treatment of exophthalmic goiter. Proc. of the roy. soc. of med., XIX, Nr. 8, sect. of surg., med. electrother. a. therapeut., 9. März **1926**, S. 117—119. Ref. ZgR. **1926**, I, S. 865. — *Salus*, Tierversuch und Thymusgewebe (beeinflußt durch Röntgenstrahlen). Vers. d. Ärzte in Prag, 25. Nov. **1904**. Ref. F. d. Röntg., VIII, S. 286. — *Salzmann*, Röntgenbehandlung innerer Krankheiten. J. F. Lehmann, München **1923**. — *Sandiford Irene*, The basal metabolic rate in exophthalmic goiter (1917 cases) with a brief description of the technique used at the Mayo clinic. Endocrinology **1920**, IV, S. 71. — *Sanger Bertram J.*, Exophthalmic goiter. A fellow-up study of cases treated with the Roentgen-ray. A. of internal med. **1926**, XXXVII, S. 627—640. Ref. ZgR. **1926**, I, S. 760. — *Schaldemose V.* u. *Fenger M.*, Röntgenbehandlung des Basedow. Norsk. magaz. f. laegevidenskaben **1927**, 88. Jahrg., Nr. 9, S. 778—780 (norwegisch). Ref. ZgR. **1928**, IV, S. 386. — *Schlesinger Hermann*, Wie erkennt man den Jod-Basedow und wie sind die Erfolge der Röntgenbehandlung bei diesem Leiden? Wr. kl. Woch. **1927**, 40. Jahrg., Nr. 44, S. 1402. — *Schumacher* u. *Roth*, Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowii mit Myasthenie. Mitt. a. d. Gr. **1912**, 25, S. 746. — *Schwarz G.*, Ges. d. Ärzte in Wien (Struma maligna). Ref. Wr. kl. Woch. **1924**, S. 198. — *Sielmann Richard* (München), Kasuistischer Beitrag zur Behandlung der Basedowschen Krankheit mittels Röntgenbestrahlung. M. med. Woch. **1914**, S. 2132; Röntgentherapie bei Basedow. Strahlenther. **1923**, XV, S. 450; Die Strahlentherapie des Hyperthyreoidismus. M. med. Woch. **1926**, 73. Jahrg., Nr. 11, S. 439—441. Ref. ZgR. **1926**, I, S. 374. — *Sinosersky*, L'irradiation du thymus comme moyen de traitement de la maladie de Basedow. Sem. méd., 5. Aug. **1914**. — *Spéder*, A. d'électr. méd. **1910**, S. 340. Ref. Strahlenther., XVII, S. 795. — *Stepp* u. *Wirth*, Therapie der Gegenwart **1918**. *Stevens J. Thompson*, Toxic goiter: Its treatment by means of radium and the Roentgen-rays: Results controlled with basal metabolism tests. Radiology **1926**, VI, S. 7—13. Ref. ZgR. **1926**, I, S. 589; Toxic goiter. Its diagnosis and treatment with special reference to the Roentgen and radium treatment. Am. j. of roentg. a. radiumther. **1928**, XIX, Nr. 6, S. 539—545. — *Störck Erich*, Thymusbestrahlung bei Morbus Basedowii. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderhlk. Wien **1913**, Nr. 15. — *Strauss O.* u. *Rother J.*, Strahlenwirkung auf das vegetative System. Strahlenther. **1924**, XVIII, H. 1, S. 37. — *Swanberg Harold*, The radiation treatment of exophthalmic goiter. Illinois med. j. **1926**, L, S. 418—420. Ref. ZgR. **1927**,

II, S. 674. — *Tsukamoto Ryotaro,* Über die Stoffwechselstörungen nach Bestrahlung der Leber mit Röntgenstrahlen. Strahlenther. **1924**, XVIII, H. 2, S. 320. — Umfrage über die Behandlung des Hyperthyreoidismus. Med. Kl. **1926**, Nr. 49, S. 1881/82, Nr. 56, S. 1919/20; **1927**, Nr. 1, S. 7/8, Nr. 6, S. 200/01. Ref. ZgR. **1927**, III, S. 478. — *Wagner* (Graz), Bemerkungen zu den Beziehungen der Röntgenbehandlung der Ovarien und des Basedow. Wr. kl. Woch. **1914**, 27. Jahrg., Nr. 15, S. 340. — *Wagner v. Jauregg,* Basedow-Debatte in der k. k. Ges. d. Ärzte in Wien. Sitzung von 26. Nov. 1909. Wr. kl. Woch. **1909**, S. 1693. — *Le Wald Leon T.,* Thyroid enlargement: Roentgen-ray treatment. Physical therapeut. **1928**, XLVI, Nr. 6, S. 304—306. — *Webster J. H. Douglas,* Radiation treatment in exophthalmic goiter. Br. med. j. **1926**, Nr. 3414, S. 985/86. Ref. ZgR. **1926**, I, S. 689. — *Wegelin Carl,* Schilddrüse. Beitrag zu Band 8 des Handbuchs der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausg. von F. Henke und O. Lubarsch. J. Springer, Berlin **1926**. — *Zimmern* u. *Battez,* Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Schilddrüse des Kaninchens. Arch. d'électricité méd. **1911**, S. 466. Ref. Therapeut. Monatshefte, Sept. **1912**, S. 677.

3 2044 047 323 100

3 2044 047 323 100